



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 209/96, A61K 31/40, C07D 401/12, 491/10</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 98/25901</b> (43) Date de publication internationale: 18 juin 1998 (18.06.98)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/02270</p> <p>(22) Date de dépôt international: 11 décembre 1997 (11.12.97)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 96/15384 13 décembre 1996 (13.12.96) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): FOULON, Loïc [FR/FR]; 14, rue de l'Ousse, F-31120 Pinsaguel (FR). SERRADEIL-LE GAL, Claudine [FR/FR]; 45, avenue des Troubadours, F-31750 Escalquens (FR). VALETTE, Gérard [FR/FR]; 8, rue de Montségur, F-31120 Lacroix-Falgarde (FR).</p> <p>(74) Mandataires: GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AL, AU, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, ID, IL, IS, JP, KR, LK, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</p>	

(54) Title: INDOLIN-2-ONE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING THEM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

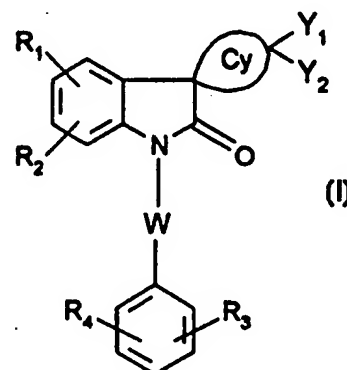
(54) Titre: DERIVES D'INDOLIN-2-ONE, PROCEDE POUR LEUR PREPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT

## (57) Abstract

The invention concerns compounds of formula (I), a method for preparing them and the pharmaceutical compositions containing them. These compounds have excellent affinity for receptors of vasopressin and/or oxytocin.

## (57) Abrégé

L'invention a pour objet des composés de formule (I), un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant. Ces composés présentent une excellente affinité vis-à-vis des récepteurs de la vasopressine et/ou de l'ocytine.



### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Dérivés d'indolin-2-one, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'indolin-2-one, un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

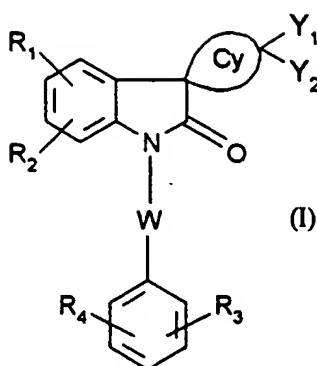
- 5 Ces nouveaux dérivés sont en général pourvus d'affinité pour les récepteurs de la vasopressine et/ou de l'ocytocine et peuvent donc constituer des principes actifs de compositions pharmaceutiques.

- La vasopressine est une hormone connue en particulier pour son effet antidiurétique et son effet dans la régulation de la pression artérielle. Elle stimule  
10 plusieurs types de récepteurs :  $V_1$  ( $V_{1a}$ ,  $V_{1b}$  ou  $V_3$ ),  $V_2$ . Ces récepteurs sont localisés dans le foie, les vaisseaux (coronaires, rénaux, cérébraux), les plaquettes, le rein, l'utérus, le pancréas, les glandes surrénales, le système nerveux central, l'hypophyse. L'ocytocine a une structure peptidique proche de celle de la vasopressine. Les récepteurs de l'ocytocine se trouvent aussi sur le  
15 muscle lisse de l'utérus ; ils se trouvent essentiellement sur les cellules myoépithéliales de la glande mammaire, dans le système nerveux central, le rein, les vaisseaux et l'adipocyte. La localisation des différents récepteurs est décrite dans : Jard S. *et al.*, "Vasopressin and oxytocin receptors : an overview, in Progress" dans Endocrinology., Imura H. and Shizume K. ed., Experta Medica, Amsterdam, 1988, 1183-1188, ainsi que dans les articles suivants : Presse Médicale, 1987, 16 (10), 481-485, J. Lab. Clin. Med., 1989, 114 (6), 617-632 et Pharmacol. Rev., 1991 43 (1), 73-108. La vasopressine exerce ainsi des effets hormonaux, cardiovasculaires, hépatiques, rénaux, antidiurétiques, agrégants et des effets sur les systèmes nerveux central et périphérique, sur les sphères utérine  
20 et intestinale et sur le système oculaire et pulmonaire. L'ocytocine intervient dans la parturition, la lactation, le comportement sexuel et la régulation du métabolisme des graisses.

- Les antagonistes des récepteurs  $V_2$  de la vasopressine (appelés également "AVP-2-antagonistes" ou "antagonistes  $V_2$ ") sont préconisables comme puissants  
30 aquarétiques qui interviennent spécifiquement sur la réabsorption rénale de l'eau sans entraîner de fuites électrolytiques ( $Na^+$ ,  $K^+$ ) comme le font les diurétiques classiquement utilisés en clinique, tels que le furosemide ou l'hydrochlorothiazide. Ces derniers entraînent après un traitement prolongé des hypokaliémies et hyponatrémies.

- 35 Le premier antagoniste des récepteurs  $V_2$  de l'arginine-vasopressine (ci-après dénommée AVP), l'OPC-31260, est actuellement en cours de développement clinique. La comparaison des effets de l'OPC-31260 aux diurétiques classiques, tel

- que le furosemide, démontre que, tant chez l'animal (Yoshitaka Y. *et al.*, Br. J. Pharmacol., 1992, 105, 787-791) que chez l'homme (Akihiro O. *et al.*, J. Clin. Invest., 1993, 92, 2653-2659, Akihiro O. *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1995, 272, 546-551) un tel composé favorise sélectivement la diurèse aqueuse et
- 5 n'affecte pas, ou très peu aux fortes doses, l'excrétion des ions.
- Des dérivés d'indolin-2-one ont été décrits dans la littérature. A titre d'exemple, on peut citer le brevet ZA 830952 qui décrit des dérivés utiles comme antihypertenseurs qui inhibent l'enzyme de conversion, le brevet FR 1509373 qui décrit des composés diurétiques pourvus d'un effet sur l'excrétion du potassium.
- 10 Plusieurs demandes de brevet ou brevets décrivent également des séries de composés non peptidiques possédant une affinité pour les récepteurs de la vasopressine et/ou de l'ocytocine. C'est le cas par exemple de EP 382185 qui décrit des dérivés de carbostyryle qui sont des antagonistes de la vasopressine utiles comme vasodilatateurs, hypotenseurs, diurétiques et antiagrégants
- 15 plaquettaires ; de EP 444945 qui décrit des dérivés de spiropipéridine utiles notamment dans la dysménorrhée ; de EP 514667 qui décrit des dérivés de benzazépine utiles notamment dans les troubles de la fonction rénale, dans l'hyponatrémie, le diabète ou encore dans le traitement et la prophylaxie de l'hypertension et dans l'inhibition de l'agrégation plaquettaire ; ou encore de JP
- 20 03127732 qui décrit des dérivés d'indoles comme antagonistes de la vasopressine. Des dérivés de benzyle ou sulfonylindoline et d'indole ont également été décrits comme antagonistes de la vasopressine et ou de l'ocytocine. A cet effet, on peut citer les documents EP 469984, EP 526348, EP 636608, EP 636609, WO 93/15051 et WO 95/18105.
- 25 Il a été maintenant trouvé que certaines indolinones présentent une excellente affinité vis-à-vis des récepteurs de la vasopressine et/ou de l'ocytocine. Ces nouvelles indolin-2-ones sont des antagonistes puissants des récepteurs  $V_2$  de la vasopressine et éventuellement des récepteurs de l'ocytocine. De plus, compte tenu de leur structure et en particulier de la présence de diverses fonctions
- 30 polaires, notamment des fonctions salifiables, ces molécules possèdent une bonne dispersibilité et/ou solubilité dans l'eau qui leur confère une activité pharmacologique améliorée et une excellente biodisponibilité et permettent aussi la préparation aisée de formes galéniques injectables.
- 35 Ainsi, selon l'un de ses aspects, la présente invention concerne de nouvelles indolin-2-ones répondant à la formule :



dans laquelle :

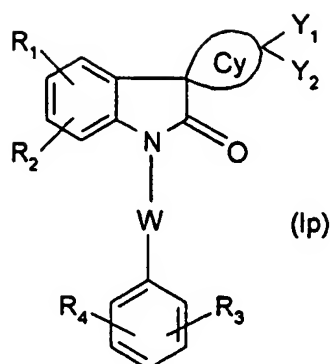
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un hydroxyle ; un halogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)polyfluoroalkyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylthio ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)polyfluoroalcoxy ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyloxy ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylthio ; un cycloalkylméthoxy ou un cycloalkylméthylthio dans lesquels le cycloalkyle est en C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> ; un phénoxy ; un benzyloxy ; un nitro ; un cyano ;
- R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> indépendamment l'un de l'autre substituent une ou plusieurs fois le groupe phényle et représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un halogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)alcényle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)polyhalogénoalkyle ; un phényle ou un benzyle ; un cyano ; un nitro ; un groupe -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> ; un hydroxyamino ; un hydroxyle ; un groupe OR<sub>7</sub> ; un groupe SR<sub>7</sub> ; un groupe -COOR<sub>8</sub> ; un groupe -CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ; un groupe -CSNR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, l'un au moins des radicaux R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> étant différent de l'hydrogène ;
- R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)alcényle ; un phényle ; un benzyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)thiocarbonyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylcarbonyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylthiocarbonyle ; un benzoyle ; un thiénylcarbonyle ; un furylcarbonyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyloxy-carbonyle ; un phénoxycarbonyle ; un benzyloxycarbonyle ; un carbamoyle ou un thiocarbamoyle non substitué ou substitué par R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> ou bien R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe hétérocyclique choisi parmi les groupes pyrrolidine, pyrroline, pyrrole, indoline, indole, pipéridine ; ou bien R<sub>5</sub> constitue avec l'atome d'azote auquel il est lié et l'atome de carbone adjacent du phényle, un hétérocycle choisi parmi indole, indoline et tétrahydroquinoline et alors R<sub>6</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un benzyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)thiocarbonyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylcarbonyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylthiocarbonyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyloxycarbonyle ; un phénoxycarbonyle ; un benzyloxycarbonyle ; un carbamoyle ou un thiocarbamoyle non substitué ou substitué par R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> ;

- R<sub>7</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)alcényle ; un phényle ; un benzyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)polyfluoroalkyle ; un formyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ; un benzoyle ; un benzylcarbonyle ;
- R<sub>8</sub> représente un hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un phényle ; un benzyle ;
- 5 - R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)polyfluoroalkyle ; un (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)alcényle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué par un groupe hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un pyridyle ; un phényle ; un thiényle ; un furyle ; ou bien R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe hétérocyclique choisi parmi les groupes pyrrolidine,
- 10 pipéridine ou pipérazine non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupe(s) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle(s) ; ou un (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)azacycloalkyle ;
- W représente un groupe -CH<sub>2</sub>- ou -SO<sub>2</sub>- ;
- Cy constitue, avec le carbone auquel il est lié, un cycle hydrocarboné non aromatique en C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, saturé ou insaturé, éventuellement condensé ou substitué
- 15 par un ou plusieurs groupe(s) (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle(s), lesdits groupes pouvant substituer une ou plusieurs fois le même atome de carbone, ou par un spirocycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ;
- Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> substituent le même atome de carbone de Cy et
- Y<sub>i</sub> représente soit
- (i) - un groupe (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène -T-Z ,
- 20 - un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylidène -T-Z,
- (ii) - un groupe (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène -NR<sub>16</sub>-T-Z dans lequel R<sub>16</sub> représente un atome d'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle, un atome d'oxygène, l'atome d'azote porteur de R<sub>16</sub> pouvant éventuellement être quaternaire, le contre-anion étant alors Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup> ou CH<sub>3</sub>SO<sub>4</sub><sup>-</sup> ;
- 25 - un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkylidène -NR<sub>16</sub>-T-Z dans lequel R<sub>16</sub> est tel que défini ci-dessus.
- (iii) - un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène -O-T-Z
- un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkylidène -O-T-Z,
- (iv) - un groupe (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>) alkylène-S-T-Z
- 30 - un groupe (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>) alkylène -SO-T-Z
- un groupe (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>) alkylène -SO<sub>2</sub>-T-Z

T et Z étant définis tels que ci-dessous,

- Y<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle ou bien forme avec
- 35 Y<sub>1</sub> une double liaison ou bien forme avec Y<sub>1</sub> une spiro-5-dihydro-3H-furan-2-one, T et Z ne représentant rien ;

- T représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène éventuellement interrompu par un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylène, lesdits alkylènes étant éventuellement substitués une ou plusieurs fois sur le même atome de carbone par un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ; ou bien T représente une liaison directe ;
- 5 - Z représente un hydroxy ; un benzyloxy ; un groupe -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ; -<sup>\*</sup>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle (A<sup>-</sup>), (A<sup>-</sup>) étant un anion, de préférence Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup> ou CH<sub>3</sub>SO<sub>4</sub><sup>-</sup> ; -N(O)R<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ; un groupe -COOR<sub>11</sub> ; un groupe -NR<sub>11</sub>COR<sub>12</sub> ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyloxycarbonylamino ; un benzyloxycarbonylamino ; un groupe -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> étant entendu que :
- 10 • lorsque Y<sub>1</sub> est tel que défini dans les composés de formule (I) et dans les cas (ii) , (iii) et (iv) et lorsque T représente un groupe méthylène ou une liaison directe, alors Z ne peut pas être un hydroxy ; un benzyloxy ; -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ; N(O)R<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ; -<sup>\*</sup>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; -NR<sub>11</sub>COR<sub>12</sub> ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyloxycarbonylamino ou un benzyloxycarbonylamino,
- ou bien lorsque Y<sub>1</sub> = Z, Z ne peut pas être un hydroxy ou un benzyloxy ;
- 15 - R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; un phényle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkylèncycloalkyle dans lequel le cycloalkyle est en C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkylènéphényle, lesdits groupes pouvant éventuellement être mono ou polysubstitués par R<sub>13</sub> ;
- 20 ou bien R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> constituent éventuellement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, pipérazinone, morpholine, morpholinone, thiomorpholine, hexahydroazépine éventuellement mono ou polysubstitué par R<sub>13</sub> ; ou un thiomorpholine-1,1-dioxyde ou un thiomorpholine-1-oxyde ; ou bien R<sub>12</sub> représente
- 25 une pyrrolidone ou une pipéridone ;
- R<sub>13</sub> représente un groupe hydroxyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un thiol ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfinyloxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfonyloxy ; un benzyloxy ou un hydroxyalkyloxy ; un groupe NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> dans lequel R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou un
- 30 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyloxycarbonyloxy ou un benzyloxycarbonyloxy ; un carboxyloxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyloxycarbonyloxy, un phénoxyloxy ; un benzyloxycarbonyloxy ; un carbamoyloxy ; un amidinoxy ; un guanidinoxy ; un imidazolyle ; un thiényloxy ; un pyridyle ; un indolyle ; un tétrahydroisoquinolyle ;
- ainsi que leurs sels, solvates ou hydrates.
- 35 Une famille préférée de composés de formule (I) est représentée par la formule (Ip)



dans laquelle :

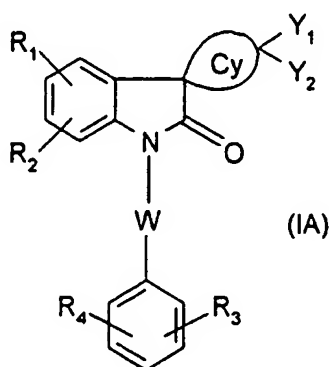
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un hydroxyle ; un halogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)polyfluoroalkyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylthio ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)polyfluoroalcoxy ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyloxy ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylthio ; un cycloalkylméthoxy ou un cycloalkylméthylthio dans lesquels le cycloalkyle est en C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> ; un phénoxy ; un benzyloxy ; un nitro ; un cyano ;
- R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> indépendamment l'un de l'autre substituent une ou plusieurs fois le groupe phényle et représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un halogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)alcényle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)polyhalogénoalkyle ; un phényle ou un benzyle ; un cyano ; un nitro ; un groupe -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> ; un hydroxyamino ; un hydroxyle ; un groupe OR<sub>7</sub> ; un groupe SR<sub>7</sub> ; un groupe -COOR<sub>8</sub> ; un groupe -CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ; un groupe -CSNR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, l'un au moins des radicaux R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> étant différent de l'hydrogène ;
- R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)alcényle ; un phényle ; un benzyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)thiocarbonyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylcarbonyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylthiocarbonyle ; un benzoyle ; un thiénylcarbonyle ; un furylcarbonyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyloxycarbonyle ; un phénoxycarbonyle ; un benzyloxycarbonyle ; un carbamoyle ou un thiocarbamoyle non substitué ou substitué par R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> ou bien R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe hétérocyclique choisi parmi les groupes pyrrolidine, pyrroline, pyrrole, indoline, indole, pipéridine ; ou bien R<sub>5</sub> constitue avec l'atome d'azote auquel il est lié et l'atome de carbone adjacent du phényle, un hétérocycle choisi parmi indole, indoline et tétrahydroquinoline et alors R<sub>6</sub> représente un hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un benzyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)thiocarbonyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylcarbonyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylthiocarbonyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyloxycarbonyle ; un phénoxycarbonyle ; un benzyloxycarbonyle ; un carbamoyle ou un thiocarbamoyle non substitué ou substitué par R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> ;



- R<sub>7</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)alcényle ; un phényle ; un benzyle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)polyfluoroalkyle ; un formyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylcarbonyle ; un benzoyle ; un benzylcarbonyle ;
- R<sub>8</sub> représente un hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un phényle ; un benzyle ;
- 5 - R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)polyfluoroalkyle ; un (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)alcényle ; un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué par un groupe hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un pyridyle ; un phényle ; un thiényle ; un furyle ; ou bien R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe hétérocyclique choisi parmi les groupes pyrrolidine, 10 pipéridine ou pipérazine non substitués ou substitués par des (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyles ; ou un (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)azacycloalkyle ;
- W représente un groupe -CH<sub>2</sub>- ou -SO<sub>2</sub>- ;
- Cy constitue, avec le carbone auquel il est lié, un cycle hydrocarboné non aromatique en C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, saturé ou insaturé, éventuellement condensé ou substitué 15 par un ou plusieurs groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyles, lesdits groupes pouvant substituer une ou plusieurs fois le même atome de carbone ou par un spirocycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ;
- Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> substituent le même atome de carbone de Cy et
- Y<sub>1</sub> représente soit
  - (i) - un groupe (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène -T-Z ,
  - 20 - un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylidène -T-Z,
  - (ii) - un groupe (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène -NR<sub>16</sub>-T-Z dans lequel R<sub>16</sub> représente un atome d'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle, un atome d'oxygène, l'atome d'azote porteur de R<sub>16</sub> pouvant éventuellement être quaternaire, le contre-anion étant alors tel que défini dans Z,
  - 25 - un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkylidène -NR<sub>16</sub>-T-Z dans lequel R<sub>16</sub> est tel que défini ci-dessus.
  - (iii) - un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène -O-T-Z
  - un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkylidène -O-T-Z,
- 30 T et Z étant définis tels que ci-dessous,
  - Y<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou une groupe hydroxyle ou forme avec Y<sub>1</sub> une double liaison ;
  - T représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène éventuellement interrompu par un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylène, lesdits alkylènes étant éventuellement substitués une ou 35 plusieurs fois sur le même atome de carbone par un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ; ou bien T représente une liaison directe ;

- Z représente un groupe  $-NR_{11}R_{12}$  ;  $-^*NR_{11}R_{12}(C_1-C_4)\text{alkyle}$  ( $A^-$ ), ( $A^-$ ) étant un anion, de préférence  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$  ou  $CH_3SO_4^-$  ;  $-N(O)R_{11}R_{12}$  ; un groupe  $-COOR_{11}$  ; un groupe  $-NR_{11}COR_{12}$  ; un  $(C_1-C_4)\text{alkyloxycarbonylamino}$  ; un benzyloxycarbonylamino ; un groupe  $-CONR_{11}R_{12}$  étant entendu que lorsque,  $Y_1$  est tel que
- 5 défini dans les cas (ii) et (iii) et lorsque T représente un groupe méthylène ou une liaison directe, alors Z ne peut pas être un  $-NR_{11}R_{12}$  ;  $-^*NR_{11}R_{12}$  ;  $(C_1-C_4)\text{alkyle}$  ;  $-NR_{11}COR_{12}$  ; un  $(C_1-C_4)\text{alkyloxycarbonylamino}$  ou un benzyloxycarbonylamino ;
- $R_{11}$  et  $R_{12}$  représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un  $(C_1-C_7)\text{alkyle}$  ; un  $(C_1-C_7)\text{alcoxy}$  ; un  $(C_3-C_7)\text{cycloalkyle}$  ; un phényle ; un  $(C_1-C_3)\text{alkylèncycloalkyle}$  dans
- 10 lequel le cycloalkyle est en  $C_3-C_7$ , un  $(C_1-C_3)\text{alkylènéphényle}$ , lesdits groupes pouvant éventuellement être mono ou polysubstitués par  $R_{13}$  ;
- ou bien  $R_{11}$  et  $R_{12}$  constituent éventuellement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, pipérazinone, morpholine, morpholinone, thiomorpholine,
- 15 hexahydroazépine éventuellement mono ou polysubstitué par  $R_{13}$  ; ou un thiomorpholine-1,1-dioxyde ou un thiomorpholine-1-oxyde ; ou bien  $R_{12}$  représente une pyrrolidone ou une pipéridone ;
- $R_{13}$  représente un groupe hydroxyle ; un  $(C_1-C_4)\text{alkyle}$  ; un  $(C_1-C_4)\text{alcoxy}$  ; un thiol ; un  $(C_1-C_4)\text{alkylthio}$  ; un  $(C_1-C_4)\text{alkylsulfinyle}$  ; un  $(C_1-C_4)\text{alkylsulfonyle}$  ; un
- 20 benzyloxy ou un hydroxyalkyloxy ; un groupe  $NR_{14}R_{15}$  dans lequel  $R_{14}$  et  $R_{15}$  représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un  $(C_1-C_4)\text{alkyle}$  ou un  $(C_1-C_4)\text{alkyloxycarbonyle}$  ou un benzyloxycarbonyle ; un carboxy ; un  $(C_1-C_4)\text{alkyloxycarbonyle}$ , un phénoxy-carbonyle ; un benzyloxycarbonyle ; un carbamoyle ; un amidino ; un guanidino ; un imidazolyle ; un thiényle ; un pyridyle ; un indolyle ;
- 25 un tétrahydroisoquinolyle ;
- ainsi que leurs sels, solvates ou hydrates.

Les composés de formule (IA) :



dans lesquels le substituant  $R_1$  est en position 5 de l'indolin-2-one,  $R_2$  représente l'hydrogène et Cy,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et W sont tels que définis pour I sont des composés préférés ainsi que leurs sels, hydrates ou solvates.

- 5 Parmi ces composés on préfère les composés dans lesquels Cy représente un cyclohexyle,  $Y_1$  et  $Y_2$  substituent la position 4 du cyclohexyle ;  $R_1$  représente un atome de chlore ou un éthoxy ; W représente  $SO_2$  ;  $R_3$  et  $R_4$  étant tels que définis pour (I) ainsi que leurs sels, hydrates ou solvates.

Parmi les composés ci-dessus, on préfère tout particulièrement ceux dans lesquels  $Y_1$  est :

- 10 - soit le groupe  $(C_0-C_4)$ alkylène-T-Z dans lequel Z est le groupe  $-NR_{11}R_{12}$  ;  
-  $CONR_{11}R_{12}$  ;  $COOR_{11}$  et T est une liaison directe ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle, de préférence une liaison directe ;  
- soit le groupe  $(C_0-C_3)$ alkylène- $NR_{16}$ -T-Z dans lequel T est un  $(C_1-C_4)$ alkylène et Z est  $-NR_{11}R_{12}$  ;  
15 - soit le groupe  $(C_0-C_3)$ alkylène-S-T-Z dans lequel T est un  $(C_1-C_4)$ alkylène et Z est  $-NR_{11}R_{12}$  ;

Selon la présente invention, par " $(C_1-C_7)$ alkyle,  $(C_1-C_7)$ alkylène,  $(C_1-C_7)$ alkylidène" on entend un alkyle, un alkylène ou un alkylidène droit ou ramifié ayant 1 à 7 atomes de carbone.

- 20 Les cycles hydrocarbonés non aromatiques en  $C_5-C_{12}$  comprennent les radicaux mono- ou polycycliques, condensés ou pontés, saturés ou insaturés, éventuellement terpéniques. Ces radicaux sont éventuellement mono- ou polysubstitués par un  $(C_1-C_4)$ alkyle. Les radicaux monocycliques incluent les cycloalkyles par exemple les cyclopentyles, cyclohexyles, cycloheptyles,  
25 cyclooctyles, cyclododécyles. Les radicaux polycycliques incluent par exemple le norbornane, l'adamantane, l'hexahydroindane, le norbornène, le dihydrophénalène, le bicyclo [2.2.1]heptane, le bicyclo [3.3.1]nonane ; le tricyclo [5.2.1.0<sup>2,6</sup>]décane.

Le groupe phényle constitutif du substituant  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,

- 30  $R_{11}$  et  $R_{12}$  peut être non substitué, mono- ou disubstitué par un  $(C_1-C_7)$ alkyle, de préférence méthyle, un trifluorométhyle, un  $(C_1-C_7)$ alcoxy, de préférence méthoxy ou éthoxy, un halogène ou trisubstitué par un  $(C_1-C_7)$ alkyle, un  $(C_1-C_7)$ alcoxy ou un halogène.

- Selon la présente invention, par halogène on entend un atome choisi parmi le fluor,  
35 le chlore, le brome ou l'iode, de préférence le fluor ou le chlore.

Lorsqu'un composé selon l'invention présente un ou des carbones asymétriques, les isomères optiques de ce composé font partie intégrante de l'invention.

Lorsqu'un composé selon l'invention présente une stéréoisomérisation par exemple de type axial-équatorial ou Z-E, l'invention comprend tous les stéréoisomères de ce composé.

Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent  
5 ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide tartrique, un acide dibenzoyltartrique, un acide mandélique ou un acide camphosulfonique, et ceux qui forment des sels physiologiquement acceptables,  
10 tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le maléate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le paratoluènesulfonate.

Les sels des composés de formule (I) comprennent également des sels avec des bases organiques ou minérales, par exemple les sels des métaux alcalins ou  
15 alcalinoterreux, comme les sels de sodium, de potassium, de calcium, les sels de sodium et de potassium étant préférés, ou avec une amine, telle que le trométamol, ou bien les sels d'arginine, de lysine, ou de toute amine physiologiquement acceptable.

Les groupes fonctionnels éventuellement présents dans la molécule des composés  
20 de formule (I) et dans les intermédiaires réactionnels peuvent être protégés, soit sous forme permanente soit sous forme temporaire, par des groupes protecteurs qui assurent une synthèse univoque des composés attendus.

Par groupe protecteur temporaire des amines, alcools, phénols, thiols ou des acides carboxyliques on entend les groupes protecteurs tels que ceux décrits dans  
25 Protective Groups in Organic Synthesis, Greene T.W. et Wuts P.G.M., ed. John Wiley & Sons, 1991 et dans Protective Groups, Kocienski P. J., 1994, Georg Thieme Verlag.

On peut citer par exemple des groupements protecteurs temporaires des amines : benzyles, carbamates (tels que *tert*-butyloxycarbonyle clivables en milieu acide,  
30 benzyloxycarbonyle clivables par hydrogénolyse), des acides carboxyliques (esters d'alkyle tels méthyle ou éthyle, *tert*-butyle hydrolysables en milieu basiques ou acides, benzyliques hydrogénéolysables), des alcools ou des phénols tels que des éthers de tétrahydropyranyle, méthyloxyméthyle ou méthyléthoxyméthyle, *tert*-butyle et benzyle et se référer aux méthodes générales bien connues décrites  
35 dans Protective Groups, cité ci-dessus.

Les groupes protecteurs permanents sont ceux qui sont stables dans les conditions de clivage citées ci-dessus et qui sont susceptibles d'être présents dans

les produits finaux. De tels groupes O-protecteurs ou N-protecteurs sont constitués par les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, phényle. Les groupes N-protecteurs permanents incluant également les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcanoyles et les groupes aroyles, tel que le benzoyle.

- 5 Les composés (I) peuvent comporter des groupes précurseurs d'autres fonctions qui sont générées ultérieurement en une ou plusieurs autres étapes.

On préférera selon la présente invention les groupements protecteurs temporaires clivables en milieu acide, ou en milieu neutre par hydrogénolyse.

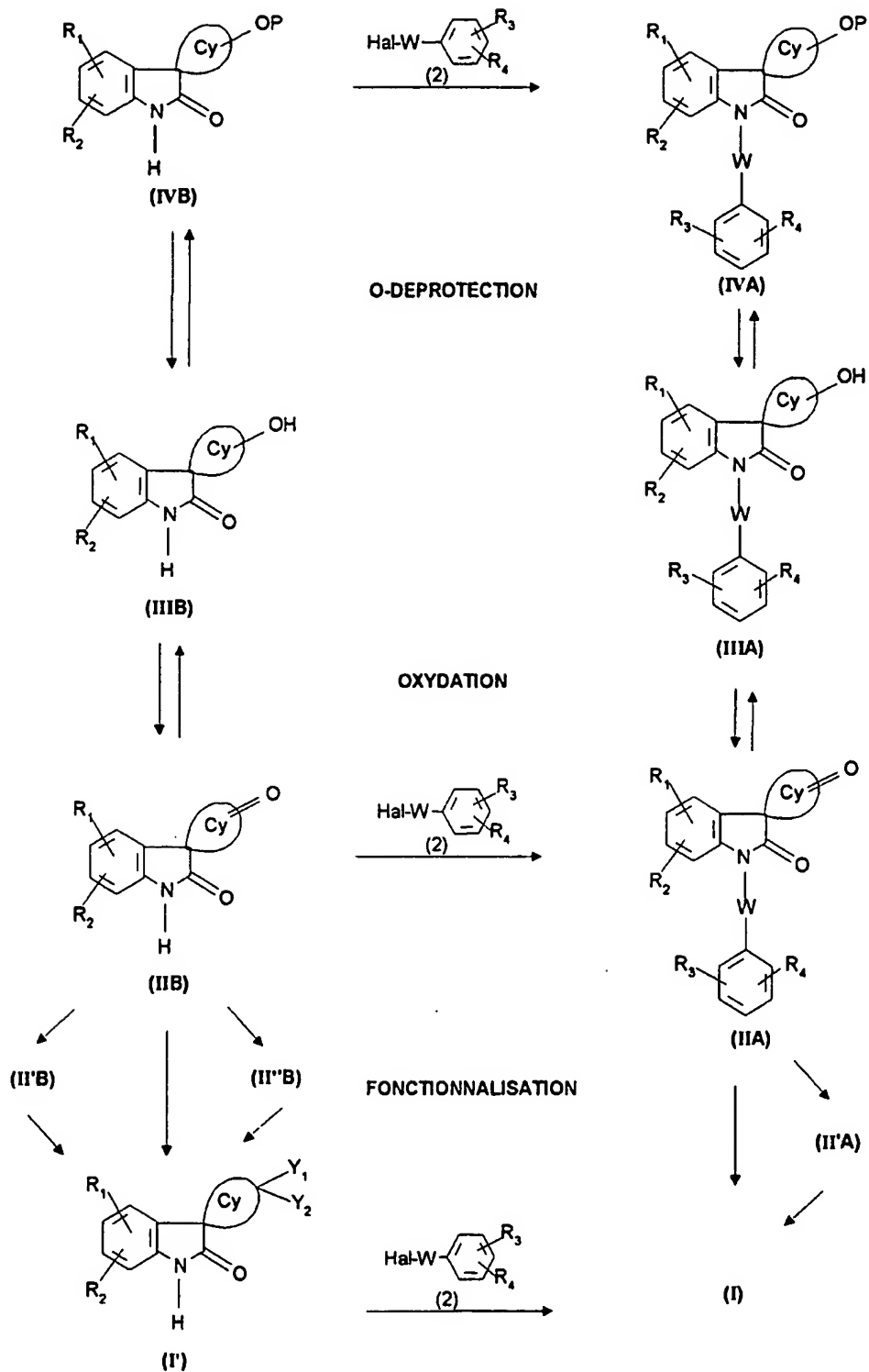
- 10 Les composés de formule (I) dans lesquels les diverses fonctions polaires, notamment les fonctions salifiables qui améliorent la solubilité et/ou la dispersibilité dans l'eau sont de préférence portés par le groupe Y<sub>1</sub>.

La présente invention a également pour objet un procédé pour la préparation des composés de formule (I).

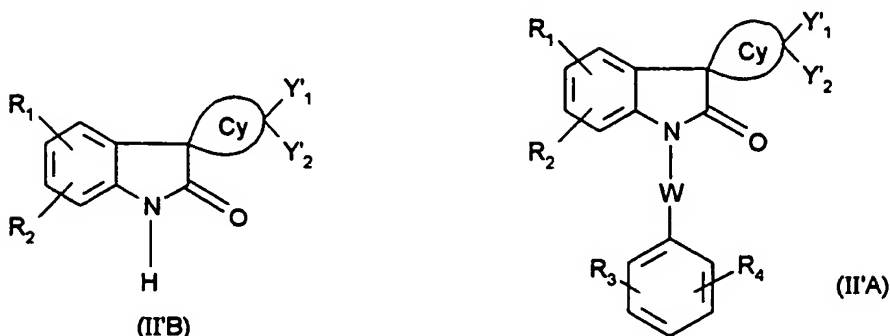
15

Les composés selon l'invention peuvent être préparés selon le SCHEMA 1 ci-après :

## SCHEMA 1



Dans le schéma 1 ci-dessus, les composés (II'A) ou (II'B) sont les composés répondant aux formules ci-après :



5

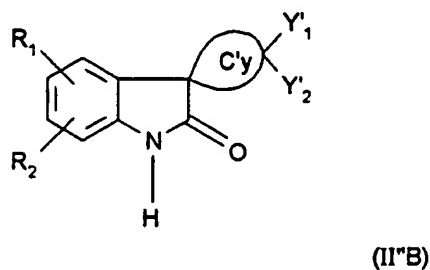
dans lesquels  $Y'_1$  et  $Y'_2$  représentent  $Y_1$  et/ou  $Y_2$  ou un précurseur de  $Y_1$  et/ou  $Y_2$ .

De préférence, les groupes  $Y'_1$  sont l'un des groupes ci-après :

- (i) un groupe  $(C_0-C_4)$ alkylène-X  
un groupe  $(C_1-C_4)$ alkylidène-X
- 10 (ii) un groupe  $(C_0-C_3)$ alkylène-X  
(iii) un groupe  $(C_1-C_3)$ alkylène-X  
un groupe  $(C_2-C_3)$ alkylidène-X
- (iv) un groupe  $(C_0-C_3)$ alkylène-X

- 15 dans lesquels X représente un hydroxyle, un  $(C_1-C_3)$ alcoxy, un halogénure, un ester d'acide sulfonique tel qu'un tosyloxy ou un métyloxy, un cyano, un azido, un nitro ou constitue avec l'alkylène ou l'alkylidène auquel il est lié, un aldéhyde ou une cétone.

Le composé (II''B) répond à la formule :

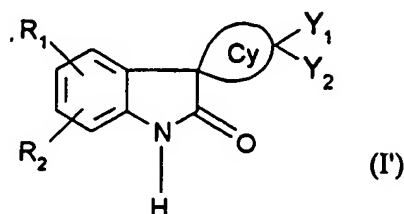


- 20 dans laquelle  $C'y$  constitue avec le carbone auquel il est lié un cycle hydrocarboné insaturé.

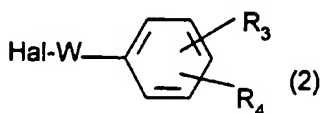
La présente invention a également pour objet un procédé pour la préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que :

1) on fait réagir un composé (I') de formule :

5



dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$ , Cy,  $Y_1$  et  $Y_2$  sont tels que définis pour (I) avec un composé de formule :



10 dans lequel W,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis pour (I) et Hal représente un atome d'halogène, en présence d'un hydrure métallique comme par exemple l'hydrure de sodium ou d'un alcoolate alcalin comme par exemple le *tert*-butylate de potassium à des températures comprises entre  $-40^\circ$  et  $25^\circ\text{C}$ , dans un solvant anhydre tel que le tétrahydrofurane ;

15

2) ou bien on peut faire réagir de nombreux réactifs nucléophiles tels que des thiols, amines, ou carbanions sur les dérivés carbonylés (IIA) selon les réactions très générales bien connues de l'homme de l'art pour obtenir directement les composés (I) selon l'invention ou des composés intermédiaires (II'A) susceptibles d'être transformés en (I) en une ou plusieurs étapes.

20

Dans la présente description, on nomme l'étape transformant (IIA) en (I) ou (II'A) "étape de fonctionnalisation" qui est de même nature que celle qui transforme les composés (IIB) en composés (I'), (II'B) ou (II''B). Ces transformations seront donc décrites ci-après ensemble. L'homme de l'art saura choisir entre les composés (IIA)

25

et (IIB) susceptibles d'être soumis à l'étape de fonctionnalisation en fonction des réactions mises en oeuvre. Par exemple, les réactions de réduction par des réducteurs, tels que le borohydrure de sodium ou les hydrolyses en milieu basique seront plutôt mises en oeuvre à partir des composés (IIB) ; les réactions mettant en jeu des carbanions seront préférées sur les composés (IIA) ou aménagées pour

30

tenir compte de la fonction lactame des composés (IIB), par exemple en la protégeant.



Très généralement, les composés de formule (I) ou (I') et les intermédiaires de formules (II'A) et (II'B) peuvent être préparés par des réactions d'homologation, c'est-à-dire de couplage carbone-carbone classiques à partir des dérivés  
5 carbonylés (IIA) et (IIB) respectivement. On peut consulter les méthodes décrites dans Synthesis, 1979, 633-665 qui sont applicables aux fins de l'invention.

Les composés (I) ou (I'), (II'A) ou (II'B) dans lesquels  $Y_1+Y_2$  forment une double liaison sont avantageusement préparés par la réaction sur les dérivés carbonylés (IIA) ou (IIB) de dérivés du phosphore tels que les ylures de phosphonium, les  
10 anions des oxydes de phosphines ou des phosphonates ; ces réactions sont connues sous le nom de réactions de Wittig, Wittig-Horner ou Horner-Wadworth-Emmons et sont largement décrites et exemplifiées dans la littérature. On peut consulter Org. Reactions, 1965, 14, 270 ; Chem. Organophosphorus Compounds, 1994, 185 ; Org. Reactions, 1977, 25, 73 ; Chem. Rev., 1974 et 1989, 74 et 89, 87  
15 et 863 respectivement.

Les composés (II'A) ou (II'B) comportant des fonctions alcools, aldéhydes ou cétones et les composés (I) ou (I') comportant des fonctions acides carboxyliques ou esters peuvent être interconvertis par les procédés classiques d'oxydation ou de réduction bien connus de l'homme du métier.

20 Les composés (II'A) ou (II'B) dans lesquels  $Y_1$  représente un groupe cyano sont avantageusement préparés par réaction des composés carbonylés (IIA) ou (IIB) avec le tosylméthylisonitrile dans les conditions décrites dans J. Org. Chem., 1977, 42, 3114-3118.

On peut préparer les composés (I) ou (I') dans lesquels  $Y_1$  représente un groupe  
25 alkylène ( $C_1-C_3$ ) substitué par un groupe  $-NR_{16}-T-Z$  ou  $S-T-Z$  par les réactions classiques mettant en jeu les composés (II'A) ou (II'B) dans lesquels  $Y_1$  représente le même groupe alkylène substitué par un groupe X, X étant défini comme un groupe nucléofuge tel qu'un halogène de préférence brome, chlore ou iode, ou un dérivé d'acide sulfonique, tel que tosyloxy, métyloxy avec une amine  $HNR_{16}-T-Z$   
30 ou  $HS-T-Z$  respectivement, dans des solvants polaires, tels que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou l'acétonitrile à des températures comprises entre 0°C et 120°C. X peut représenter également un groupe azido réductible en amino. Les composés (II'A) ou (II'B) comprenant X définis ci-dessus sont en général préparés à partir des alcools correspondants. On peut citer par  
35 exemple des systèmes triphénylphosphine/tétrachlorure de carbone selon Angew. Chem. Int. Ed., 1975, 14, 801 ou triphénylphosphine/ $C(Hal)_4$  dans lequel Hal représente un halogène en présence de pyridine selon Carbohyd. Res., 1978, 61,

- 511 ou par réaction avec un halogénure d'aryle- ou d'alkyle-sulfonyle en présence d'une base dans un solvant neutre. Les groupes X peuvent s'échanger : par exemple on peut transformer un groupe sulfonate en un halogénure, tel qu'un dérivé de l'iode par une réaction avec un iodure alcalin tel que l'iodure de sodium selon J. Chem. Soc., 1949, 326. Lorsque X représente un halogène on peut le transformer en hydroxy par substitution par un ion nitrate qui est ensuite réduit en présence d'un catalyseur métallique, tel que le palladium sur charbon selon la méthode décrite dans J. Med. Chem., 1995, 38, 130-136.
- On peut également faire appel à des réactions d'amination réductrice consistant à faire réagir une amine sur un dérivé carbonylé (IIA), (IIB), (II'A) ou (II'B) en milieu acide en présence d'un agent réducteur. L'agent réducteur peut être l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique tel que le palladium, le nickel de Raney (on peut consulter M. Freifelder dans "Practical Hydrogenations in Organic Synthesis, Procedures and Commentary", John Wiley & Sons, New York, 1978, chapitre 10) ou des hydrures tels que  $BH_3$ , les borohydrures alcalins ou ses dérivés tels que le cyanoborohydrure de sodium en présence d'acide acétique (on peut consulter Org. Prep. Proc. Int., 1985, 17, 317) et plus particulièrement le triacétoxyborohydrure de sodium dans les conditions décrites dans Tetrah. Lett., 1990, 5595 ou J. Org. Chem., 1996, 61, 3849-3862.
- On peut également préparer les amines par les réductions bien connues des dérivés (II'A) ou (II'B) dans lesquels X représente un nitro, azido ou cyano, en présence par exemple d'hydrogène et d'un catalyseur métallique tel que le palladium sur charbon ou l'oxyde de platine.
- On peut préparer les composés (I') dans lesquels  $Y_1$  représente un groupe  $(C_1-C_3)$ alkylène-O-T-Z ou  $(C_2-C_3)$ alkylidène-O-T-Z par réduction des acétals (II'B) eux mêmes obtenus à partir d'un aldéhyde ou d'une cétone et d'un alcool HO-T-Z selon les méthodes bien connues de l'homme de l'art et par exemple décrites dans J. Org. Chem., 1987, 52, 2594-2596.
- On peut préparer les composés (I') dans lesquels  $Y_1$  représente un groupe S-T-Z à partir des thioéthers d'enol (II"B) par hydrogénation en présence d'un catalyseur métallique comme le palladium sur charbon. Ces composés (II"B) sont eux mêmes obtenus à partir des composés (IIB) et de HS-T-Z en présence par exemple de trifluoroborane éthérate dans un solvant chloré comme le dichlorométhane.
- Les composés (I') dans lesquels  $Y_1 + Y_2$  forment une spiro-5-dihydro-3H-furan-2-one peuvent être préparés selon J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1986, 624-625 à partir des composés (IIB) et de l'acrylate de méthyle en présence d'iodure de

samarium suivi d'un traitement acide. L'action d'une amine  $\text{HNR}_{11}\text{R}_{12}$  sur ces composés (I') permet l'ouverture de la spirolactone, on obtient alors le composé (I') avec  $\text{Y}_2 = \text{OH}$  et  $\text{Y}_1 = (\text{CH}_2)_2\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$ .

- Une alternative pour la synthèse des composés (I) dans lesquels  $\text{Y}_1$  représente un
- 5 groupe  $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkylène-O-T-Z}$  (cas (iii)) dans lesquels T représente  $-\text{CH}_2-$  et Z représente un groupe  $-\text{COOZ}_1$  dans lequel  $\text{Z}_1$  représente l'hydrogène, un  $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyle}$  ou un benzyle, consiste à utiliser les alcools correspondants sur lesquels on fait réagir un réactif alkylant puissant tel qu'un trifluorométhane sulfonate de
- 10 le dérivé halogéné correspondant dans lequel Alk représente un  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{ alkyle}$ , dans des solvants halogénés, tels que dichlorométhane ou le tétrachlorure de carbone en présence d'une base telle que la 2,6-di-*tert*-butylpyridine selon la méthode décrite pour les trifluorométhane sulfonates d'alkyles dans Carbohydrate Research, 1975, 44,  $\text{C}_5\text{-C}_7$ .
- 15 Les composés de formule (I) ou (I') peuvent comporter des fonctions amines ou acides qui peuvent être transformées en fonctions amides par réactions avec respectivement des dérivés d'acides ou d'amines pouvant comporter des carbones asymétriques. On se référera alors aux réactions de couplage non racémisantes bien connues de l'homme de l'art notamment dans la synthèse peptidique et on
- 20 consultera Wunsch E., dans Methoden der Organischen Chemie (Synthese von Peptiden), 1974, 15, band 1+2, Thieme Verlag, Stuttgart ou Jones J.H., dans The Peptides, 1979, 1, 65-104, Gross E., Meienhofer J., Academic Press, ou M. Bodansky, Principles of Peptide Synthesis et Peptide Chemistry, 1993, Springer Verlag.
- 25 Les ammoniums quaternaires, les dérivés N-oxydes, S-oxydes et les sulfones des composés (I) font partie de l'invention et sont préparés classiquement respectivement par réaction avec un halogénure d'alkyle, par oxydation avec de l'eau oxygénée ou un peracide, tel que l'acide paracétique ou métachloroperbenzoïque dans des solvants inertes.
- 30 Les composés (IIA) ou (IIB) sont préparés par l'oxydation des alcools secondaires correspondants (IIIA) ou (IIIB) selon les nombreuses méthodes bien connues de l'homme de l'art mettant par exemple en jeu des oxydants, tels que l'oxyde de chrome en milieu acétique ou des complexes de l'oxyde de chrome, tels que le chlorochromate de pyridinium dans des solvants inertes tels que l'acétate d'éthyle

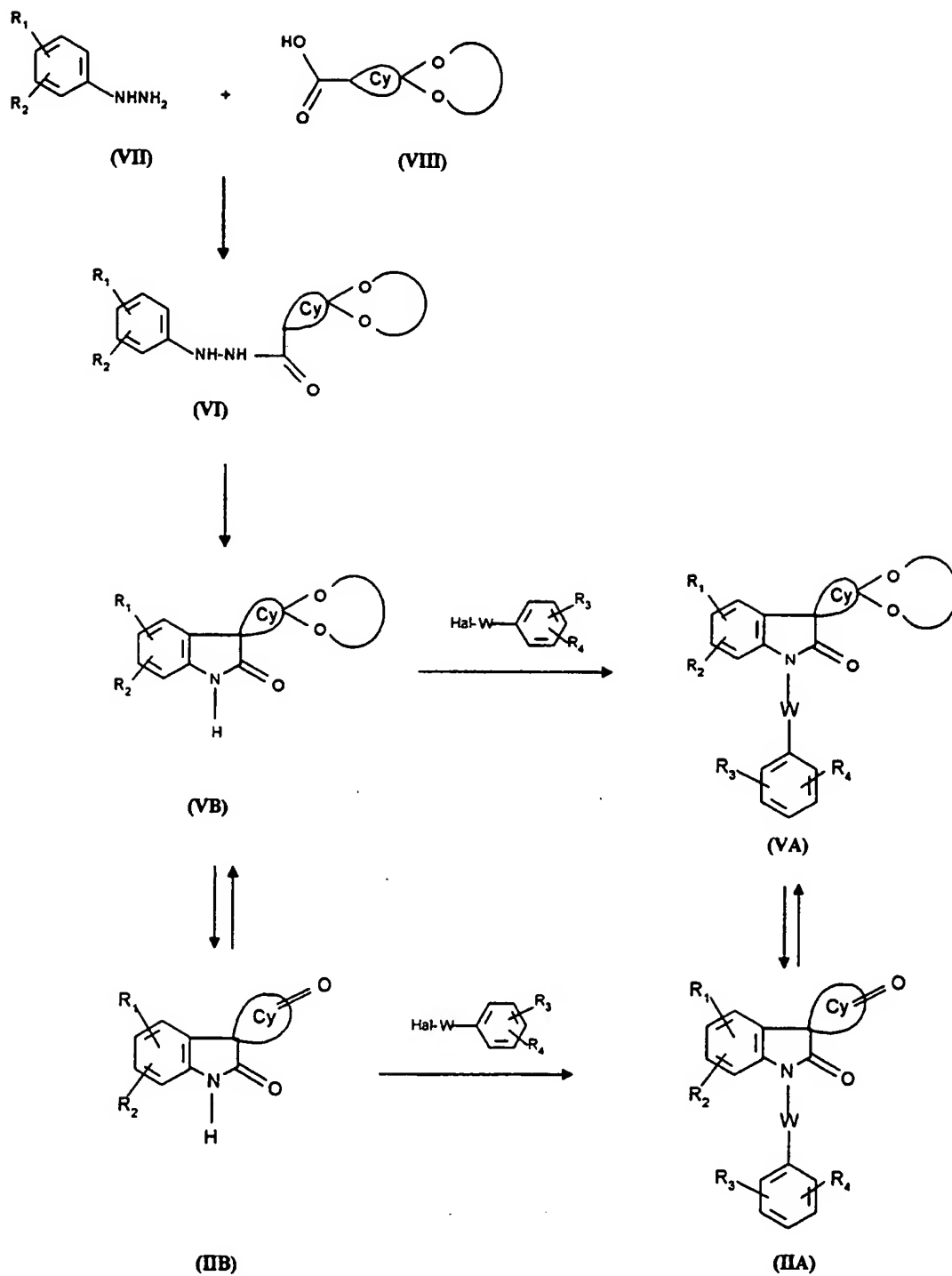
ou le dichlorométhane ou bien encore par hydrolyse des acétals (VA) ou (VB) (voir schéma 2 ci-après).

- Les composés (IIIA) ou (IIIB) peuvent être préparés par hydrolyse des dérivés (IVA) ou (IVB) dans lesquels P est une fonction protectrice d'une fonction alcool par
- 5 exemple un groupe méthoxyméthyle ou tétrahydropyranyle. L'hydrolyse s'effectue en milieu acide, par exemple en présence d'acide chlorhydrique dans un alcool tel que le méthanol ou l'éthanol, un éther tel le tétrahydrofurane à des températures comprises entre -5°C et 70°C.
- 10 Les composés (IVA) et (IVB) sont décrits dans EP 636608 ou obtenus de manière similaire.

Les composés (IIA) et (IIB) peuvent aussi être obtenus selon le SCHEMA 2 ci-après :

15

## SCHEMA 2



Les acétals (VA) ou (VB) peuvent être obtenus à partir des cétones correspondantes (IIA) ou (IIB) par réaction avec un diol tel que l'éthylèneglycol ou le propylène glycol en milieu déshydratant mais peuvent être plus avantageusement préparées directement à partir des hydrazides correspondants (VI) par une réaction de Brunner décrite par Moore R.F. *et al.*, J. Chem. Soc., 1951, 3475-3478, par exemple par chauffage dans des solvants tels que la quinoléine en présence d'un oxyde métallique ou alcalino-terreux comme l'oxyde de calcium. On peut également procéder par chauffage dans des solvants inertes, tels que la tétraline, le naphthalène ou le 1,2,3,4-tétraméthylbenzène selon la méthode décrite par Wolff J. *et al.*, Tetrahedron, 1986, 42, (15), 4267-4272, à partir d'un sel de lithium préparé au préalable dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane à basse température.

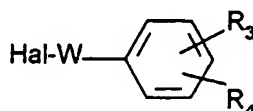
Les phénylhydrazides (VI) peuvent être obtenus à partir d'une phénylhydrazine (VII), qui sont des composés connus ou préparés selon des méthodes connues, et de dérivés des acides carboxyliques (VIII), tels que les esters, chlorures ou anhydrides mixtes obtenus par réaction d'un chloroformiate d'alkyle, de préférence d'isobutyle, en présence d'une base selon les méthodes classiques bien connues de l'homme de l'art.

Les acides (VIII) sont connus ou préparés selon des méthodes connues.

Les composés (IIA), (II'A), (IVA) et (VA) peuvent être préparés à partir des composés (IIB), (II'B), (IVB) et (VB) respectivement dans les conditions décrites pour la préparation des composés (I) à partir des composés (I').

Les réactifs de fonctionnalisation sont des composés connus ou préparés par des méthodes connues.

Les réactifs de formule (2) :



sont également préparés selon des méthodes connues. Notamment, les halogénures de benzènesulfonyle dans lesquels  $W = -SO_2-$  et  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment pour (I), sont préparés par des méthodes connues.

Ainsi par exemple, le chlorure de 4-diméthylaminobenzènesulfonyle est préparé selon Sukenik C.N. *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 851-858. Plus généralement, les halogénures de benzènesulfonyle substitués par un groupe diméthylamino sont connus ou préparés par des méthodes connues ; le chlorure de 4-benzyloxybenzènesulfonyle est préparé selon la demande de brevet EP 229 566.

Le chlorure d'alcoxybenzènesulfonyl est préparé à partir de l'alcoxybenzènesulfonate de sodium, lui-même préparé par action d'un halogénure d'alkyle sur l'hydroxybenzènesulfonate de sodium.

On obtient les halogénures de benzènesulfonyl selon Col. Czechoslov. Chem.

- 5 Commun., 1984, 49, 1184, à partir des dérivés de l'aniline substitués par le même groupement, lesdits dérivés de l'aniline étant eux-mêmes obtenus à partir des dérivés nitrés correspondants.

- 10 L'halogénure de benzènesulfonyl (2) dans lequel le substituant en position 4 représente un groupe  $\text{-NHCON(CH}_2\text{CH}_3)_2$  peut être préparé par action de l'acide chlorosulfonique sur la N',N'-diéthyl-N-phénylurée, elle-même obtenue par réaction de l'aniline avec le chlorure de diéthylcarbamoyl.

- Dans le cas où  $R_3$  ou  $R_4$  représentent un carbamoyl N-substitué, on peut condenser un composé (2) dans lequel  $R_3$  est un précurseur d'acide carboxylique, tel que N-benzylcarbamoyl, déprotéger le groupement protecteur par  
15 hydrogénolyse puis condenser avec l'amine désirée ou bien préparer directement (2) dans lequel  $R_3$  à la valeur attendue. On opère généralement à partir des anilines correctement choisies, elles mêmes étant obtenues par réduction des dérivés nitrés correspondants. Les anilines sont diazotées dans les conditions classiques par l'acide nitreux et mises en réaction avec du  $\text{SO}_2$  en présence de  
20 chlorure cuivrique selon J. Heterocyclic Chem., 1986, 23, 1253.

Les halogénures de benzyle dans lesquels W représente  $\text{-CH}_2\text{-}$  sont connues ou préparées selon des méthodes connues. On peut citer par exemple J.V. Rajanbabu, J. Org. Chem., 1986, 51, 1704-1712 et les publications citées dans EP 636609.

- 25 D'une manière générale, les dérivés halogénométhylbenzène peuvent être préparés par action des N-halogénosuccinimides sur les dérivés de méthylbenzène correspondants et selon EP 229566. La réaction est effectuée dans un solvant comme le tétrachlorure de carbone en présence de peroxyde de dibenzoyl. On peut également préparer un dérivé d'halogénométhylbenzène à partir d'un dérivé  
30 d'hydroxyméthylbenzène correspondant par action du tribromure de phosphore dans l'éther ou par action du chlorure de thionyle.

- Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène, de carbone ou d'halogène, notamment de chlore ou de fluor ont été remplacés par leur isotope radioactif par  
35 exemple le tritium ou le carbone-14. De tels composés marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, et

constituent de puissants ligands des récepteurs de la vasopressine et/ou de l'ocytocine.

L'affinité des composés selon l'invention pour les récepteurs  $V_1$  de la vasopressine a été déterminée *in vitro* en utilisant la méthode décrite dans Lynch C.J. *et al.*, J. Biol. Chem., 1985, 260 (5), 2844-2851. Cette méthode consiste à étudier le déplacement de la vasopressine tritiée fixée aux sites  $V_1$  de membranes de foie de rat.

De même, l'affinité des composés (I) selon l'invention pour les récepteurs de l'ocytocine a été déterminée *in vitro* par déplacement d'un analogue radioiodé de l'ocytocine fixé aux récepteurs d'une préparation membranaire de glandes mammaires de rates en gestation, selon une technique proche de celle décrite par Elands J. *et al.*, dans Eur. J. Pharmacol., 1987, 147, 197-207. Certains composés selon l'invention inhibent la fixation d'un analogue de l'ocytocine radioiodée aux récepteurs des préparations membranaires. Leurs  $Cl_{50}$  sont faibles, variant de  $10^{-6}$  à  $10^{-9}$ M.

L'affinité des composés (I) selon l'invention pour les récepteurs  $V_2$  a été mesurée sur une préparation membranaire de rein de boeuf selon une méthode adaptée de Crause P. *et al.*, Molecular and Cellular Endocrinology, 1982, 28, 529-541 et de Stassen F.L. *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1982, 233, 50-54. Les composés selon l'invention inhibent la fixation de l'arginine vasopressine tritiée aux récepteurs  $V_2$  des préparations membranaires. Les  $Cl_{50}$  des composés selon l'invention sont faibles : elles varient de  $5 \cdot 10^{-7}$  à  $10^{-9}$ M.

L'activité agoniste ou antagoniste des récepteurs de la vasopressine des composés selon l'invention, administrés par voie orale, a été évaluée chez le rat normalement hydraté (souche Sprague-Dawley) selon la technique décrite dans Br. J. Pharmacol., 1992, 105, 787-791.

L'effet diurétique, observé en général pour les composés de formule (I) et, pour certains de ces composés, à des doses inférieures ou égales à 10 mg/kg, montre que les composés de formule (I) constituent une série de puissants antagonistes  $V_2$ .

Les composés selon l'invention sont actifs après administration par différentes voies, notamment par voie orale.

Aucun signe de toxicité n'est observé avec ces composés aux doses pharmacologiquement actives et leur toxicité est donc compatible avec leur utilisation médicale comme médicaments.

Les composés selon la présente invention permettent, soit de mimer, soit d'inhiber, de façon sélective, les effets de la vasopressine et/ou de l'ocytocine. Parmi ces



- composés les antagonistes des récepteurs de la vasopressine peuvent intervenir sur la régulation de la circulation centrale et périphérique, notamment les circulations coronaire, rénale et gastrique, ainsi que sur la régulation hydrique et la libération de l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH). Les agonistes de la
- 5 vasopressine peuvent remplacer avantageusement la vasopressine ou ses analogues dans le traitement du diabète insipide ; ils peuvent également être utilisés dans le traitement de l'énurésie, et dans la régulation de l'hémostase : traitement de l'hémophilie, du syndrome de Von Willebrand, antidote des
- 10 agrégants plaquettaires, Laszlo F.A., *Pharmacol. Rev.*, 1991, 43, 73-108. Drug Investigation, 1990, 2 (suppl. 5), 1-47. Les hormones elles-mêmes : la vasopressine et l'ocytocine ainsi que certains de leurs analogues peptidiques ou non peptidiques sont utilisés en thérapeutique et ont montré leur efficacité (Vasopressin. Gross P. *et al.* ed. John Libbey Eurotext, 1993, en particulier 243-
- 15 257 et 549-562. Laszlo F.A. and Laszlo F.A. Jr., *Clinical perspectives for vasopressin antagonists*, *Drug News Perspect.*, 1993, 6 (8) ; North W.G., *J. Clin. Endocrinol.*, 1991, 73, 1316-1320. Legros J.J. *et al.*, *Prog. Neuro-Pharmacol. Biol. Psychiat.*, 1988, 12, 571-586 ; Andersson K.E. *et al.*, *Drugs Today*, 1988, 24 (7), 509-528 ; Stump D.L. *et al.*, *Drugs*, 1990, 39, 38-53 ; Caltabiano S. *et al.*, *Drugs Future*, 1988, 13, 25-30 ; Mura Y. *et al.*, *Clin. Nephrol.* 1993, 40, 60-61 ; Faseb J.,
- 20 1994, 8 (5), A587 : 3398).
- Les molécules antagonistes  $V_2$  à profil aquarétique possèdent un large éventail d'indications thérapeutiques et constituent une innovation majeure dans les traitements de l'insuffisance cardiaque, des hyponatrémies, des désordres hydriques, des rétentions d'eau, etc. Ce type de composé peut remplacer
- 25 avantageusement les diurétiques classiques dans toutes les pathologies où ils sont préconisés chez l'homme et chez l'animal. On peut aussi envisager avec de telles molécules le traitement de l'hypertension en association avec des anti-hypertenseurs d'autres classes thérapeutiques comme par exemple des  $\beta$ -bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou encore des antagonistes
- 30 des récepteurs de l'angiotensine II.
- Ainsi les composés selon l'invention sont utiles notamment dans le traitement des affections des systèmes nerveux central et périphérique, du système cardiovasculaire, du système endocrinien et hépatique, de la sphère rénale, de la sphère gastrique, intestinale et pulmonaire, en ophtalmologie et dans les troubles
- 35 du comportement sexuel, chez l'homme et chez l'animal.
- La présente invention a donc également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'un composé selon l'invention ou

d'un sel, solvate ou hydrate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et des excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

- 5 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale ou intraoculaire, les principes actifs de formule (I) ci-dessus, ou leurs sels, solvates ou hydrates éventuels, peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en
- 10 mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale,
- 15 buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades, lotions ou collyres.

- Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe
- 20 actif peut varier entre 0,01 et 50 mg par kg de poids du corps et par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 0,5 à 1000 mg, de préférence de 1 à 500 mg, d'ingrédients actifs en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 1 à 2500 mg.

- 25 Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique, tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle
- 30 sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

- Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir ou pour l'administration sous forme
- 35 de gouttes peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

- 5 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

- Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent  
10 des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

- Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec des matrices telles qu'un polymère ou une cyclodextrine (patch, formes à libération  
15 prolongée).

- Les compositions selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement ou la prévention de différentes affections vasopressine-dépendantes ou ocytocine-dépendantes ainsi que dans les dysfonctionnements de la sécrétion de la vasopressine ou d'ocytocine, les affections cardiovasculaires, comme  
20 l'hypertension, l'hypertension pulmonaire, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance circulatoire, l'infarctus du myocarde, l'athérosclérose ou le vasospasme coronaire, en particulier chez le fumeur, les angines instables et PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty), l'ischémie cardiaque, les dérèglements de l'hémostase notamment l'hémophilie, le syndrome de Von Willebrand ; les  
25 affections du système nerveux central, la migraine, le vasospasme cérébral, l'hémorragie cérébrale, les oedèmes cérébraux, la dépression, l'anxiété, la boulimie, les états psychotiques, les troubles de la mémoire par exemple ; les rénopathies et les dysfonctionnements rénaux comme les oedèmes, le vasospasme rénal, la nécrose du cortex rénal, le syndrome néphrotique, les  
30 hyponatriémies, l'hypokaliémie, le diabète, le syndrome de Schwartz-Bartter ou la lithiase rénale ; les affections du système gastrique, comme le vasospasme gastrique, l'hypertension portale, l'hépatocirrhose, les ulcères, la pathologie des vomissements, par exemple la nausée y compris la nausée due à une chimiothérapie, le mal des transports, ou encore le syndrome de la sécrétion  
35 inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), le diabète insipide et l'énurésie ; les affections du système hépatique tel que les cirrhoses du foie ; les ascites abdominales et tous les désordres provoquant une rétention d'eau anormale; les

- désordres surrénaliens (maladie de Cushing) et en particulier l'hypercorticisme et l'hyperaldostéronémie, les divers désordres pancréatiques et la régulation du métabolisme lipidique en particulier avec les antagonistes de l'ocytocine. Les compositions selon l'invention peuvent également être utilisés dans le traitement
- 5 des troubles du comportement sexuel, dans la surcharge pondérale ou l'excès de poids et l'obésité en remplaçant avantageusement les diurétiques classiques déjà utilisés pour cette indication. Chez la femme, les compositions selon l'invention peuvent être utilisées pour traiter la dysménorrhée ou le travail prématuré. On peut également utiliser les compositions selon l'invention dans le traitement des cancers
- 10 pulmonaires à petites cellules, des encéphalopathies hyponatriémiques, de la maladie de Raynaud, du syndrome de Menière, du syndrome pulmonaire, du glaucome et de la prévention de la cataracte et dans les traitements postopératoires, notamment après une chirurgie abdominale, cardiaque ou hémorragique.
- 15 Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté des produits de formule (I) ci-dessus ou de leurs sels, solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptables, d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus.
- Ainsi, la présente invention a également pour objet des compositions
- 20 pharmaceutiques contenant plusieurs principes actifs en association dont l'un est un composé selon l'invention.
- Ainsi, selon la présente invention, on peut préparer des compositions pharmaceutiques contenant un composé selon l'invention associé à un composé agissant sur le système rénine-angiotensine tel qu'un inhibiteur de l'enzyme de
- 25 conversion, un antagoniste de l'angiotensine II, un inhibiteur de la rénine. On peut également associer un composé selon l'invention, par exemple, avec un vasodilatateur périphérique, un inhibiteur calcique, un bêta-bloquant, un alpha-1-bloquant ou diurétique. De telles compositions seront utiles en particulier dans le traitement de l'hypertension ou de la défaillance cardiaque. On peut également
- 30 associer deux composés selon l'invention : un antagoniste spécifique du récepteur  $V_1$  à un antagoniste spécifique de l'ocytocine ou un antagoniste  $V_1$  et un antagoniste  $V_2$  ou un antagoniste  $V_2$  et un agoniste  $V_1$ .
- De façon avantageuse les compositions de la présente invention contient un produit de formule (IA) ci-dessus ou un de ses sels, solvates ou hydrates
- 35 pharmaceutiquement acceptable. Chacun de ces composés peut également être associé à un antagoniste spécifique de l'angiotensine II de préférence à l'irbésartan.

Ces associations permettront de renforcer les activités thérapeutiques des composés selon l'invention.

Les PREPARATIONS et EXEMPLES suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été effectués dans le DMSO-d<sub>6</sub> sauf mention contraire, à 200 MHz et les déplacements chimiques sont exprimés en p.p.m.

Les abréviations utilisées ci-après sont les suivantes :

- 10 s = singulet  
m = multiplet  
t = triplet  
q = quadruplet  
d = doublet

15

#### PREPARATION 1 Alcools de formule (IIIB)

##### 5-Ethoxy-3-spiro-(4-hydroxycyclohexane)indolin-2-one. Composé (IIIB1)

- On chauffe à 40°C pendant 3 heures une solution de 22 g de 5-éthoxy-3-spiro-(4-méthoxyméthylloxycyclohexane)indolin-2-one préparée selon EP 636608 dans 130 ml de méthanol et 9 ml d'acide chlorhydrique concentré (36 %). On refroidit le mélange réactionnel, puis successivement on essore, rince à l'éther diéthylique et sèche le précipité pour obtenir l'isomère polaire du produit attendu ; F = 225°C. On ajoute 50 ml d'eau au filtrat, puis successivement on évapore le méthanol, extrait au dichlorométhane, lave les phases organiques à l'eau, sèche et évapore pour obtenir le produit attendu sous forme d'un mélange d'isomères ; F = 170°C.

- 5-Chloro-3-spiro-(4-hydroxycyclohexane)indolin-2-one. Composé (IIIB2)  
On procède selon le même mode opératoire que précédemment à partir de la 5-chloro-3-spiro-(4-méthoxyméthylloxycyclohexane)indolin-2-one préparée à partir de 5-chloroindolin-2-one selon la méthode décrite dans EP 636608. On isole après extraction au dichlorométhane le produit attendu sous forme d'un mélange d'isomères ; F = 260°C.

#### 35 PREPARATION 2 Hydrazides de formule (VI)

N'-(4-Ethoxyphényl)-4,4-éthylènedioxycyclohexanecarbohydrazide.  
Composé (VI.1)

On ajoute à -40°C, 1,65 ml de chloroformiate d'isobutyle à un mélange de 2,63 g de 4,4-éthylènedioxycyclohexanoate de sodium dans 20 ml de tétrahydrofurane puis 1,8 ml de triéthylamine. On agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à 0°C, puis on ajoute à -20°C, 2,4 g de chlorhydrate de 4-éthoxyphénylhydrazine, on agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à 0°C puis on ajoute 100 ml d'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées successivement à l'eau, avec une solution d'hydrogénosulfate de potassium (pH=2), avec une solution saturée de carbonate de potassium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées. On obtient le produit attendu après cristallisation dans l'éther diéthylique ; F = 158°C.

**N'-Phényl-4,4-éthylènedioxycyclohexanecarbohydrazide. Composé (VI.2)**  
De la même manière, on isole le composé (VI.2) à partir de la phénylhydrazine ; F = 158°C.

15

### PREPARATION 3 Acétals de formule (VB)

#### **5-Ethoxy-3-spiro-(4,4-éthylènedioxycyclohexane)indolin-2-one.**

Composé (VB1)

A -50°C, on ajoute 2,15 ml d'une solution de butyllithium 1,6M dans l'hexane à une suspension de 1 g de l'hydrazide (VI.1) dans 16 ml de tétrahydrofurane. On agite le mélange réactionnel pendant 15 minutes et on ajoute 16 ml de tétraline. On distille le tétrahydrofurane et on chauffe à 180°C pendant 45 minutes. On ajoute alors à température ambiante 20 ml d'acétate d'éthyle, puis successivement on lave à l'eau, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, distille les solvants sous vide et on chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3 (v/v). On isole le produit attendu par cristallisation dans l'éther diéthylique ; F = 183°C

Le même produit est également obtenu par réaction de 5-éthoxy-3-spiro-(4-oxocyclohexane)indolin-2-one (composé (IIB1)) avec l'éthylèneglycol dans le cyclohexane en présence de tamis moléculaire 5 Å et d'acide paratoluènesulfonique en quantité catalytique.

#### **5-Ethoxy-3-spiro-(4,4-propylènedioxycyclohexane)indolin-2-one.**

Composé (VB2)

On procède selon le même mode opératoire décrit précédemment pour la préparation du composé (VB1) à partir de l'hydrazide correspondant ou par

réaction de 5-éthoxy-3-spiro-(4-oxocyclohexane)indolin-2-one (composé (IIB1)) avec du 1,3-propane-diol dans le cyclohexane en présence de tamis moléculaire 5 Å et d'acide paratoluènesulfonique en quantité catalytique ; F = 216°C.

- 5    **3-Spiro-(4,4-éthylènedioxycyclohexane)indolin-2-one.** Composé (VB3)  
On procède selon le mode opératoire décrit précédemment pour la préparation du composé (VI) à partir de l'hydrazide (VI.1) correspondant ; F = 218°C.

#### PREPARATION 4    Cétones de formule (IIB)

10

##### **5-Ethoxy-3-spiro-(4-oxocyclohexane)indolin-2-one.** Composé (IIB1)

On dissout 3,8 g de 5-éthoxy-3-spiro-(4-hydroxycyclohexane)indolin-2-one (IIIB1) (mélange d'isomères) et 5,8 ml de pyridine dans 250 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute 6,3 g de chlorochromate de pyridinium adsorbé sur 29 g d'alumine neutre.

- 15    On agite ensuite le mélange réactionnel à 25°C durant 16 heures, puis on filtre et on évapore le solvant du filtrat. On isole 3,4 g du produit attendu après recristallisation en présence de charbon actif dans le toluène ; F = 168°C.

Le même produit est préparé par hydrolyse chlorhydrique du composé VB1.

- 20    **5-Chloro-3-spiro-(4-oxocyclohexane)indolin-2-one.** Composé (IIB2)

On prépare ce composé selon le même mode opératoire que pour la préparation du composé (IIB1) à partir de 5-chloro-3-spiro-(4-hydroxycyclohexane)indolin-2-one (IIIB2) ; F = 220°C.

- 25    **PREPARATION 5    Réactifs de formule (2)**

**Chlorure de 2-méthoxy-4-N-tert-amylcarbamoylebenzènesulfonyle.**

Réactif (2).1

- 30    a) **N-tert-amyl(3-méthoxy-4-nitro)benzamide**

On ajoute à 10°C, 30 ml de *tert*-amylamine à une solution de 27 g de chlorure de 3-méthoxy-4-nitrobenzoyle (obtenu à partir de 25 g d'acide correspondant et de chlorure de thionyle à reflux pendant 4 heures suivi d'une évaporation sous vide) dans 250 ml de dichlorométhane. On agite le mélange réactionnel durant 30

- 35    minutes à 20°C, puis on ajoute 100 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1N, décante, lave et sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, puis on

évapore le solvant et on chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au dichlorométhane pour obtenir 31 g du produit attendu ; F = 65°C.

De la même manière et à partir de *N-tert*-butylamine, on prépare le *N-tert*-butyl(3-méthoxy-4-nitro)benzamide ; F = 118°C.

5

b) *N-tert*-amyl-(3-méthoxy-4-amino)benzamide

On chauffe à reflux pendant 3 heures un mélange de 31 g de *N-tert*-amyl-(3-méthoxy-4-nitro)benzamide obtenu en a), 20 g de palladium sur charbon à 10 %, 76 ml de cyclohexène dans 310 ml d'éthanol. On filtre, évapore le filtrat pour obtenir 25 g du produit attendu ; F = 108°C.

10

De la même manière, à partir du composé *N-tert*-butyl-(3-méthoxy-4-nitro)benzamide on prépare le *N-tert*-butyl-(3-méthoxy-4-amino)benzamide ; F = 160°C.

c) Chlorure de 2-méthoxy-4-*tert*-amylcarbamoylbenzènesulfonyle

15 On ajoute à 0°C une solution de 7,9 g de nitrite de sodium dans 31 ml d'eau à une solution de 25 g de *N-tert*-amyl-(3-méthoxy-4-amino)benzamide dans 103 ml d'acide acétique et 187 ml d'acide chlorhydrique à 36 %. On agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à 0°C puis on ajoute cette solution conservée à 0°C à une suspension de 6,8 g de chlorure cuivrique, dans 25 ml  
20 d'eau et 140 ml d'acide acétique saturée à 0°C par environ 69 g de dioxyde de soufre. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant 3 heures puis à 20°C pendant 16 heures et on coule le milieu sur 750 g de glace en agitant ensuite pendant 1 heure à 20°C. On essore puis successivement on rince le précipité à l'eau, sèche sous vide durant 48 heures pour obtenir 19 g du produit attendu ; F =  
25 104°C.

**Chlorure de 4-*N-tert*-butylcarbamoyl-2-méthoxybenzènesulfonyle.**

Réactif (2).2

De la même manière, à partir de *N-tert*-butyl(3-méthoxy-4-amino)benzamide, on  
30 isole le réactif attendu ; F = 148°C.

**Chlorure de 2-méthoxy-4-benzyloxycarbonylbenzènesulfonyle.**

Réactif (2).3

En utilisant la même réaction que précédemment et, à partir de l'ester benzylique  
35 de l'acide 4-amino-3-méthoxybenzoïque (F = 72°C issu de la réduction du dérivé nitré correspondant par l'étain en milieu chlorhydrique ; F = 88°C), on isole le réactif attendu ; F = 55°C.



**N-tert-butyl-4-bromométhyl-3-méthoxybenzamide. Réactif (2).4**

On agite à 30°C sous irradiation du spectre visible pendant 48 heures un mélange de 3 g de N-tert-butyl-4-méthyl-3-méthoxybenzamide, 2,4 g de N-bromosuccinimide, 0,16 g de peroxyde de benzoyle dans 40 ml de tétrachlorure de carbone. On évapore le solvant, puis successivement on ajoute 25 ml d'eau, extrait à l'éther diéthylique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore le solvant et chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2 (v/v). On isole le réactif attendu après cristallisation dans l'éther isopropylique ; F = 114°C.

**PREPARATION 6 Alcools protégés de formule (IVA)****5-Ethoxy-3-spiro-(4-méthoxyméthylloxycyclohexane)-1-[(4-N-tert-**

butylcarbamoyl-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one. Composé (IVA1)

On ajoute 0,283 g de tert-butylate de potassium à une solution refroidie à - 40°C de 5-éthoxy-3-spiro-(4-méthoxyméthylloxycyclohexane)indolin-2-one, (composé de formule (IVB)) préparé selon EP 636608, dans 80 ml de tétrahydrofurane. On laisse remonter la température à 0°C puis refroidit le mélange à - 40°C et ajoute 0,73 g de chlorure de (2-méthoxy-4-N-tert-butylcarbamoyl) benzènesulfonyl dans 7 ml de tétrahydrofurane. On agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à température ambiante, puis successivement on ajoute 20 ml d'eau , extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium, évapore le solvant et purifie l'huile obtenue par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2 (v/v). On isole l'isomère le moins polaire du produit attendu ; F = 165°C puis l'isomère polaire ; F = 156°C.

**PREPARATION 7 Alcools de formule (IIIA)**

**5-Ethoxy-3-spiro-(4-hydroxycyclohexane)-1-[(4-N-tert-butylcarbamoyl-2-méthoxy benzènesulfonyl]indolin-2-one. Composé (III A1)**

On chauffe à 50°C pendant 1 heure un mélange de l'isomère polaire du composé (IVA1) dans 1,2 ml de méthanol et 0,24 ml d'acide chlorhydrique concentré (36 %). On ajoute 8 ml d'eau au mélange réactionnel, puis successivement on extrait au dichlorométhane, sèche les phases organiques sur sulfate de magnésium et on évapore les solvants. On obtient le produit attendu après purification par

chromatographie sur gel de silice en éluant au dichlorométhane ; F = 268°C.  
(isomère polaire)

De la même manière, à partir de l'isomère le moins polaire préparé selon (IVA1), on isole l'isomère le moins polaire du produit attendu ; F = 130°C (hémihydrate).

5 Composé (IIIA2)

**PREPARATION 8 Cétones de formule (IIA)**

- 10 **5-Ethoxy-3-spiro-(4-oxocyclohexane)-1-[4-(4-N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one.** Composé (IIA1)
- On ajoute à -40°C, 0,38 g de *tert*-butylate de potassium à une solution de 0,8 g de 5-éthoxy-3-spiro-(4-oxocyclohexane)indolin-2-one (composé (IIB1)) dans 15 ml de tétrahydrofurane et on agite le mélange réactionnel pendant 15 minutes à 0°C. A -40°C, on ajoute 0,98 g de chlorure de 2-méthoxy-4-(4-N-*tert*-butylcarbamoyl) benzènesulfonyl dissout dans 10 ml de tétrahydrofurane et agite le mélange réactionnel à 20°C pendant 8 heures. On ajoute 30 ml d'eau, évapore le solvant sous pression réduite, extrait au dichlorométhane, sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant sous pression réduite. On isole le produit attendu après une purification par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2 (v/v) et une recristallisation dans un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle 3/7 (v/v) ; F = 120°C. Le même composé est également obtenu par oxydation du composé (IIIA1) dans les conditions décrites dans la PREPARATION 4.

- 25 De la même manière, à partir des chlorures de sulfonyl et des indolin-2-one correspondants, on isole : **5-Ethoxy-3-spiro-(4-oxocyclohexane)-1-[4-(4-N-*tert*-amylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one.**  
Composé (IIA2) ; F = 191°C.

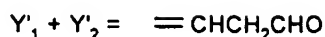
- 30 **5-Chloro-3-spiro-(4-oxocyclohexane)-1-[4-(4-N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one** hémihydrate.  
Composé (IIA3) ; F = 262°C.

**PREPARATION 9 Indolin-2-one de formule (II'B)**

35

**5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-formyléthylidène)cyclohexane]indolin-2-one.**  
Composé (II'B1)

(II'B1) :  $R_1 = OC_2H_5$  ;  $R_2 = H$  ;  $R_3 = 2-OCH_3$  ;



5

A une solution de 6 g de bromure de (3,3-diisopropoxy)-propyl triphénylphosphonium (préparé dans Synthesis, 1988, 395) dans 100 ml de tétrahydrofurane, on ajoute à 0°C, 24 ml d'une solution 1M de bistriméthylsilylamidure de sodium dans le tétrahydrofurane. On agite le mélange réactionnel pendant 1 heure et demie puis on additionne 2,1 g du composé (IIB2) dans 20ml de tétrahydrofurane à -60°C et agite pendant 12 heures à 20°C. On évapore le solvant, isole le diisopropylacétal du produit attendu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane 25/75 (v/v) et l'hydrolyse pendant 2 heures à 20°C dans un mélange de 3,5 ml de diméthylcétone, 3,5 ml d'eau et 0,02 ml d'acide chlorhydrique concentré. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, sèche sur sulfate de sodium et isole le produit attendu après évaporation du solvant .

10 RMN<sup>1</sup>H = 10,1 (s, 1H) ; 9,6 (s, 1H) ; 6,95 (s, 1H) ; 6,7 (s, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 4 (q, 2H) ;

15 3,2 (d, 2H) ; 2,6 (m, 2H) ; 2,3 (m, 2H) ; 1,65 (m, 4H) ; 1,25 (t, 3H) ;

20

#### 5-Ethoxy-3-spiro-(4-cyanocyclohexane)indolin-2-one Composé (II'B2)

A une suspension de 0,25 g de 5-éthoxy-3-spiro-(4-oxocyclohexane)indolin-2-one dans 5 ml de 1,2-diméthoxyéthane et 1 ml d'éthanol, on ajoute à -10°C 0,2 g de tosylméthylisonitrile et 0,32 g de *tert*-butylate de potassium. On agite à 15°C pendant 3 heures, ajoute 5 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant sous pression réduite. On isole le produit attendu (mélange d'isomères) après une chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane/méthanol 98/2 (v/v) et une recristallisation dans le toluène ;

25 F = 174°C.

30

#### 5-Chloro-3-spiro-(4-cyanocyclohexane)indolin-2-one. Composé (II'B3)

A une solution de 1 g du Composé (IIB2) dans 20 ml de diméthylsulfoxyde, on ajoute à 16°C, 0,86 g de tosylméthylisonitrile puis 1,35 g de *tert*-butylate potassium. On agite à 20°C pendant 2 heures puis on ajoute 40 ml d'une solution aqueuse à 5 % de chlorure d'ammonium, extrait au dichlorométhane, sèche sur

35

sulfate de sodium et évapore le solvant sous pression réduite. On chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant au dichlorométhane, reprend à l'éther diéthylique, et sèche à 50°C sous pression réduite. On isole ainsi le produit attendu (mélange d'isomères) ; F = 186°C.

5

**5-Chloro-3-spiro-[4-(2-aminoéthyl)cyclohexane]indolin-2-one** Composé (II'B4)

a) **5-Chloro-3-spiro-(4-cyanométhylidènegcyclohexane)indolin-2-one**

isomère A

**5-Chloro-3-spiro-(4-cyanométhylcyclohex-3-ène)indolin-2-one**

10 isomère B

d'après Synthesis, 1977, 629

15 A 10°C, sous atmosphère inerte, on ajoute à 0,7 g du Composé (IIB2) dans 10,5 ml d'acétonitrile, 0,4 g de potasse en poudre. On chauffe lentement jusqu'à une température de 80°C puis on refroidit avant d'ajouter 20 ml d'acide chlorhydrique 0,5 N puis 80 ml d'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, évapore à sec, chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 90/10 (v/v). On isole deux isomères :

- 20 - Composé A : le moins polaire ; F = 78°C  
- Composé B : le plus polaire ; F = 155°C

b) **5-Chloro-3-spiro-[4-(2-aminoéthyl)cyclohexane]indolin-2-one**

25 On hydrogène sous une pression de 2 MPa d'hydrogène, pendant 24 heures à 32°C, 0,14 g du Composé A et 0,11 g du Composé B dans 50 ml d'une solution d'ammoniac à 10 % dans le méthanol en présence de 0,30 g de nickel de Raney humide. On refroidit à 10°C, filtre le catalyseur, évapore les solvants pour obtenir le produit attendu sous forme d'un mélange de deux isomères ; F = 90°C.

30 **PREPARATION 10 Composés de formule (II'A)**

**5-Chloro-1-[4-N-tert-butylcarbamoyle-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-[4-(méthoxyméthylidène)cyclohexane]indolin-2-one.** Composé (II'A1)

On opère selon la méthode décrite dans J. Am. Chem. Soc., 1967, 89, 1492.

35 A une solution de diisopropylamidure de lithium (préparée à 4°C par addition de 0,6 ml d'une solution de 1,6M de butyllithium dans l'hexane à 0,13 ml de diisopropylamine dans 4 ml d'éther diéthylique), on ajoute à 0°C 0,66 g de chlorure

- de (méthoxy méthyl)triphénylphosphonium et agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes. On refroidit à -30°C, additionne 0,250 g du composé (IIA3) dans 4 ml de tétrahydrofurane, agite pendant 8 heures à 10°C, hydrolyse et extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, évapore les solvants sous pression réduite et isole le produit attendu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec une mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 85/15 (v/v) ;  
F = 180°C.

10 **5-Chloro-1-[4-N-*tert*-butylcarbamoyl]-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-[4-formylcyclohexane]indolin-2-one** Composé (II'A2)

- On agite à 20°C pendant une heure un mélange de 0,12 g du composé (II'A1) dans 4 ml de tétrahydrofurane et 1 ml d'une solution aqueuse à 30% d'acide perchlorique. On ajoute 20 g de glace, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium et isole le produit attendu après évaporation des solvants sous pression réduite ; F = 198°C.

**PREPARATION 11 Composés de formule (II''B)**

20 **5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-morpholinoéthylthio)cyclohex-3-ène]indolin-2-one**  
Composé (II''B1)

a) Le 2-morpholinoéthanethiol est synthétisé selon le mode opératoire décrit dans JACS, 1948, 70, 950.

25 b) **5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-morpholinoéthylthio)cyclohex-3-ène]indolin-2-one**

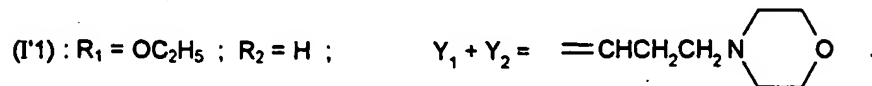
- A -10°C, on additionne à une solution de 0,5 g de 5-éthoxy-3-spiro-(4-oxocyclohexane) indolin-2-one (Composé IIB1) dans 20 ml de dichlorométhane 1,13 g de 2-morpholinoéthanethiol puis 0,6 ml de trifluoroborane étherate. On chauffe 5 heures à reflux. A 10°C, on ajoute 10 ml d'une solution aqueuse à 5 % en K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> puis extrait au dichlorométhane. On décante, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, évapore le solvant. Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane / méthanol 98/2 (v/v) pour fournir le composé attendu.

- 35 RMN<sup>1</sup>H = 6,7 (s, 2H) ; 6,55 (s, 1H) ; 5,7 (m, 1H) ; 3,9 (q, 2H) ; 3,55 (t, 4H) ; 2,85 (m, 2H) ; 2,5 (m, 2H) ; 2,35 (m, 6H) ; 2,1-1,8 (m, 2H) ; 1,55 (m, 1 H) ; 1,23 (t, 3H) ; 1,24 (m, 1H).

# PREPARATION 12 Indolin-2-ones de formule (I')

## 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(3-morpholinopropylidène)cyclohexane]indolin-2-one

### 5 Composé (I'1)

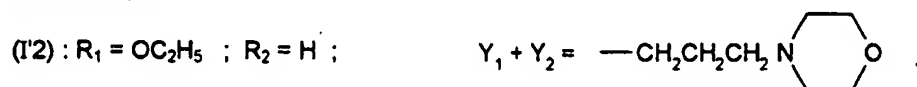


A une solution de 0,4 g du composé (II'B1) dans 10 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 0,23 ml de morpholine, 0,42 g de triacétoxyborohydride de sodium, 0,075 ml d'acide acétique et agite le mélange réactionnel pendant 20 heures à 20°C. On ajoute 10 ml d'acide chlorhydrique 1N et extrait la phase aqueuse à l'éther diéthylique. La phase organique est écartée. La phase aqueuse est alcalinisée avec de l'hydroxyde de sodium 10N, extraite à l'acétate d'éthyle et séchée sur sulfate de sodium. On isole le composé attendu après évaporation du solvant sous pression réduite.

10  $\text{RMN}^1\text{H} = 10,1 \text{ (s, 1H)} ; 6,95 \text{ (s, 1H)} ; 6,7 \text{ (s, 2H)} ; 5,2 \text{ (t, 1H)} ; 3,9 \text{ (q, 2H)} ; 3,5 \text{ (m, 4H)} ; 2,6\text{-}2,2 \text{ (m, 12H)} ; 1,6 \text{ (m, 4H)} ; 1,25 \text{ (t, 3H)}.$

## 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(3-morpholinopropyl)cyclohexane]indolin-2-one.

### Composé (I'2)



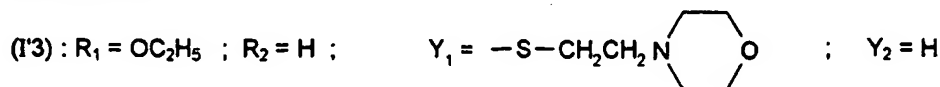
On hydrogène sous 1,5 MPa à 40°C pendant 24 heures 0,44 g du composé (I'1) dans 25 ml d'éthanol en présence de 0,2 g de palladium sur charbon à 10%. On sépare le catalyseur par filtration, évapore le solvant et isole le produit attendu (mélange d'isomères) par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane/méthanol 98,5/1,5 (v/v).

20  $\text{RMN}^1\text{H} = 10,1 \text{ (s, 0,3H)} ; 9,95 \text{ (s, 0,7H)} ; 7 \text{ (s, 0,3H)} ; 6,84 \text{ (s, 0,7H)} ; 6,75\text{-}6,65 \text{ (m, 2H)} ; 3,9 \text{ (t, 2H)} ; 3,5 \text{ (t, 4H)} ; 2,3 \text{ (m, 6H)} ; 1,8\text{-}1,15 \text{ (m, 16H)} ;$

25

## 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-morpholinoéthylthio)cyclohexane]indolin-2-one.

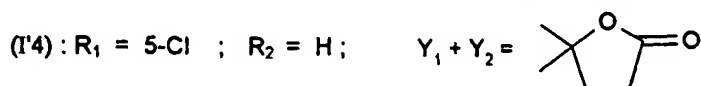
### Composé (I'3)



On hydrogène sous 2 MPa à 55°C, pendant 20 heures 0,11 g de 5-éthoxy-3-spiro-[4-(2-morpholinoéthylthio)cyclohex-3-ène]indolin-2-one (Composé II"B1) dans 20 ml

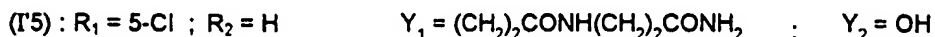
d'acétate d'éthyle en présence de 0,1 g de palladium sur charbon à 5 %. On sépare le catalyseur par filtration, évapore le solvant et isole le produit attendu qui cristallise ;  $F = 105^{\circ}\text{C}$ .

- 5 **5-Chloro-3-spiro-[4-spiro-(5-dihydro-3H-furan-2-one)cyclohexane]indolin-2-one**  
Composé (I'4) préparé d'après J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1986, 624-625.



- A  $0^{\circ}\text{C}$ , on additionne à 0,4 g du Composé (IIB2) dans 0,17 ml de *tert*-butanol et 0,16 ml d'acrylate de méthyle, 48 ml d'une solution d'iodure de samarium (II), 0,1 M dans le tétrahydrofurane. On agite à  $3^{\circ}\text{C}$  pendant 1 heure puis ajoute 100 ml HCl  
10 0,5 N. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec une solution aqueuse de bisulfite de sodium, sèche sur du sulfate de sodium et évapore sous pression réduite. On isole le produit attendu après une chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant au dichlorométhane ;  $F = 274^{\circ}\text{C}$ .

- 15 **5-Chloro-3-spiro-{[4-hydroxy-4-(2-N-(2-carboxamidoéthyl)carbamoyl)éthyl]cyclohexane}indolin-2-one**. Composé (I'5)



- On agite à  $107^{\circ}\text{C}$  pendant 3 jours dans un autoclave 0,4 g du Composé (I'4), 0,2 g de  $\beta$ -alanine amide base et 3 ml d'éthanol. On évapore le solvant,  
20 chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol variant de 100/0 à 90/10 pour isoler le produit attendu ;  $F = 134^{\circ}\text{C}$ .

- 25 **5-Chloro-3-spiro-[4-(2-*tert*-butoxycarbonylaminoéthyl)cyclohexane] indolin-2-one**. Composés (I'6) et (I'7)



A 0,25 g du Composé (II'B4) dans 5 ml de dioxane et 0,5 ml d'hydroxyde de sodium 2 N, on ajoute 0,26 g de di-*tert*-butyldicarbonate et 0,05 g d'oxyde de magnésium. On agite à  $20^{\circ}\text{C}$  pendant 16 heures puis on ajoute 20 ml d'eau et

extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, évapore les solvants, chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. On isole le produit sous forme de 2 isomères.

- Composé (I'6) : le moins polaire ; F = 85°C

5 - Composé (I'7) : le plus polaire ; F = 78°C

**5-Chloro-3-spiro-[(4-*tert*-butoxycarbonylaminométhyl)cyclohexane]indolin-2-one.** Composé (I'8)

(I'8) : R<sub>1</sub> = 5-Cl ; R<sub>2</sub> = H ;

Y<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ; Y<sub>2</sub> = H

- 10 On hydrogène sous 2,5 MPa de pression d'hydrogène pendant 48 heures à 28°C, 0,21 g du composé (II'B3) dans 20 ml d'une solution d'ammoniac à 14 % dans le méthanol en présence de 0,5 g de Nickel de Raney humide. A 15° C, on élimine le catalyseur par filtration, évapore le filtrat, reprend le résidu avec 5 ml de 1,4-dioxane, 0,5 ml d'eau, traite avec 0,34 ml d'hydroxyde de sodium 2N, 0,04 g
- 15 d'oxyde de magnésium et 0,17 g de di-*tert*-butyldicarbonate. On agite à 20°C pendant 3 heures, ajoute 10 ml d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, évapore sous pression réduite et isole le produit attendu (mélange d'isomères) après chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol 99/1 (v/v) ;
- 20 F = 86°C.

### PREPARATION 13 Réactifs aminés de formule (1)

#### • 2-(4-Benzyloxypipéridino)éthylamine

- 25 1) N-(2-(4-Benzyloxypipéridino)éthyl)phtalimide

On chauffe à 55°C pendant 8 heures un mélange de 4,5 g de N-(2-bromoéthyl)phtalimide, 3,2 g de 4-benzyloxypipéridine et 4,5 g de carbonate de potassium dans 40 ml d'acétonitrile. On filtre, extrait le filtrat à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec trois fois 50 ml d'eau, sèche sur sulfate de

30 magnésium et évapore le solvant sous pression réduite. Le composé attendu isolé sous forme d'huile est engagé tel quel dans l'étape suivante.



## 2) 2-(4-Benzoyloxypipéridino)éthylamine

On chauffe à reflux pendant 3 heures le composé précédent et 2,5 ml d'hydrate d'hydrazine dans 100 ml de méthanol. On refroidit le mélange réactionnel à 5°C, filtre et concentre le filtrat sous pression réduite. On ajoute 25 ml d'acide chlorhydrique 6N et chauffe à 50°C pendant 1 heure. On refroidit à 0°C, filtre et alcalinise le filtrat avec de l'hydroxyde de sodium concentré. On extrait au dichlorométhane, sèche sur sulfate de sodium anhydre et évapore le solvant sous pression réduite. On isole le produit attendu par distillation sous vide.

Eb = 105-110°C sous 4 Pa.

10

## • Acide 6-amino hexanoïque amide :

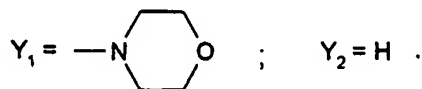
Préparé selon JACS, 1946, 68, 1684 et. Chem. Ber. 1959, 92, 2616-2620.

## EXEMPLE 1

15

## 5-Ethoxy-1-[4-(N',N'-diéthyluréido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-(4-morpholinocyclohexane)indolin-2-one

(I) :  $R_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$  ;  $R_2 = \text{H}$  ;  $R_3 = 2\text{-OCH}_3$  ;  $W = \text{SO}_2$  ;  $R_4 = 4\text{-NHCON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  ;



20

A 20°C, on ajoute à une solution de 0,25 g de 5-éthoxy-1-[4-(N',N'-diéthyluréido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-[4-oxocyclohexane]indolin-2-one (préparée dans EP 636608) dans 2,5 ml de 1,2-dichloroéthane et 0,04 g de morpholine, 0,150 g de triacétoxyborohydrure de sodium et 0,03 g d'acide acétique. On agite le mélange réactionnel pendant 16 heures à 20°C, puis on ajoute 4 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et on extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche sur sulfate de magnésium, évapore le solvant sous pression réduite et on obtient un mélange d'isomères du produit attendu qui est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec du cyclohexane puis avec un mélange dichlorométhane/méthanol 98/2 (v/v). On isole l'isomère le moins polaire du produit attendu. (Chromatographie sur couche mince, silice, éluant dichlorométhane/ méthanol 93/7 (v/v),  $R_f = 0,55$ ) ;  $F = 105^\circ\text{C}$ .

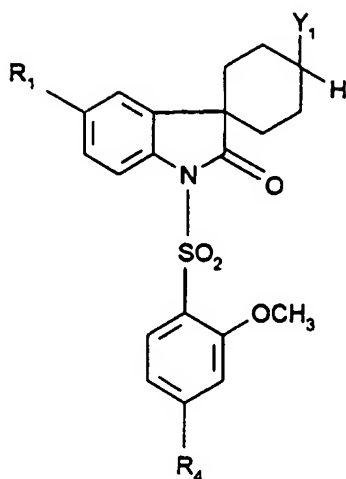
30



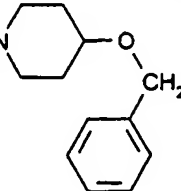
puis l'isomère polaire ( $R_f = 0,46$ ) ;  $F = 125^\circ\text{C}$ .

De la même manière, en variant les cétones (IIA) et les amines, on obtient les composés des EXEMPLES 2 à 13 rassemblés dans le TABLEAU I suivant :

35

TABLEAU 1



Ex. N°	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	Y <sub>1</sub>	Sel, solvate (1)	F ; °C
2	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-NHCON(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2CH <sub>3</sub> OH, 2H <sub>2</sub> O	198
3	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-NHCON(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-NHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (2)	120
4	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-NHCON(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-NHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 0,5 H <sub>2</sub> O (3)	112
5	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CONHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-NHCH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	140
6	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CONHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-NHCH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	159
7	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CONHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N 	H <sub>2</sub> O (3)	111
8	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CONHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N 	H <sub>2</sub> O (2)	111
9	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CONHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N 	0,5 CH <sub>3</sub> OH (3)	80

10	- Cl	-CONHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl H <sub>2</sub> O 0,7C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O (3)	285
11	- Cl	-CONHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O (2)	189
12	- Cl	-CONHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-NHCH <sub>3</sub>		232
13	- Cl	-CONHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH <sub>2</sub>	1 pentane	134

(1) mélange d'isomères sauf mention contraire

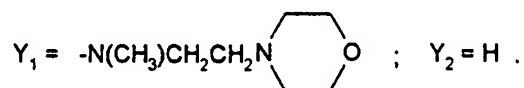
(2) isomère le moins polaire

(3) isomère le plus polaire

#### 5 EXEMPLE 14

**5-Ethoxy-3-spiro-[4-(N-méthyl-2-(morpholinoéthyl)amino)cyclohexane]-1-[(4-N-*tert*-butylcarbamoyl-2-méthoxy)benzènesulfonyl]indolin-2-one.**

10 (I) : R<sub>1</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ; R<sub>2</sub> = H ; R<sub>3</sub> = 2-OCH<sub>3</sub> ; W = SO<sub>2</sub> ; R<sub>4</sub> = 4-CONHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ;



A une solution refroidie à 5°C de 0,13 g du composé de l'EXEMPLE 7 dans 1,3 ml d'acétonitrile et 0,076 ml d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 37%, on ajoute 0,04 g de cyanoborohydrure de sodium et 0,046 ml d'acide acétique. On agite le mélange réactionnel pendant 3 heures à 20°C et on ajoute 2 ml d'eau, 2 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et on extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche sur sulfate de sodium anhydre et évapore le solvant sous pression réduite. On isole le dichlorhydrate pentahémihydraté du composé attendu après purification sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/ méthanol 97/3 (v/v) et chlorhydratation dans l'éthanol ; F = 222°C.

## EXEMPLE 15

5-Chloro-3-spiro-[4-(N-acétyl-5-carboxamido-pentylamino)cyclohexane]-1-[(4-N-*tert*-butylcarbamoyl-2-méthoxy)benzènesulfonyl]indolin-2-one.

5

(I) :  $R_1 = 5\text{-Cl}$  ;  $R_2 = \text{H}$  ;  $R_3 = 2\text{-OCH}_3$  ;  $W = \text{SO}_2$  ;  $R_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$

$Y_1 = \text{-N(COCH}_3\text{)(CH}_2\text{)}_5\text{CONH}_2$  ;  $Y_2 = \text{H}$  .

10

A  $-30^\circ\text{C}$ , on ajoute à 0,1 g de composé de l'EXEMPLE 13 en solution dans 2 ml de dichlorométhane et 0,05 ml de triéthylamine 0,014 g de chlorure d'acétyle. A  $20^\circ\text{C}$ , on ajoute 3 ml d'eau et extrait au dichlorométhane. On sèche la phase organique sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , évapore le solvant, recristallise le résidu dans un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 70/30 (v/v). On filtre, sèche à  $20^\circ\text{C}$  sous pression réduite pour obtenir le produit attendu ;  $F = 266^\circ\text{C}$ .

15

## EXEMPLE 16

5-Ethoxy-1-[4-(N',N'-diéthyluréido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-[(4-hydroxy-4-*tert*-butyloxycarbonylméthyl)cyclohexane]indolin-2-one.

20

(I) :  $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$  ;  $R_2 = \text{H}$  ;  $R_3 = 2\text{-OCH}_3$  ;  $W = \text{SO}_2$  ;  $R_4 = 4\text{-NHCON(C}_2\text{H}_5)_2$  ;

$Y_1 = \text{-CH}_2\text{COOC(CH}_3)_3$  ;  $Y_2 = \text{OH}$  .

25

A  $-15^\circ\text{C}$ , on ajoute 1,9 ml d'une solution 1,6 M de butyllithium dans l'hexane à 0,41 ml de diisopropylamine dans 3 ml de tétrahydrofurane. On refroidit vers  $-70^\circ\text{C}$  et ajoute lentement 0,2 g d'acétate de *tert*-butyle puis 0,59 g de 5-éthoxy-1-[4-(N',N'-diéthyluréido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-(4-oxo-cyclohexane) indolin-2-one (préparée dans EP 636608) dans le mélange de tétrahydrofurane. On agite à  $-60^\circ\text{C}$  pendant 40 minutes et ajoute à cette température 5 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. On extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant sous pression réduite. Le composé attendu sous forme d'un mélange d'isomères est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant successivement avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane/méthanol 99/1 (v/v). On isole l'isomère le moins polaire du composé attendu (Chromatographie sur couche mince, silice, éluant dichlorométhane/méthanol 95/5 (v/v), ( $R_f = 0,57$ ) ;  $F = 135^\circ\text{C}$ . puis l'isomère polaire ( $R_f = 0,45$ ) ;  $F = 140^\circ\text{C}$ .

35

**EXEMPLE 17**

**5-Ethoxy-1-[4-(N',N'-  
hydroxy-4-carboxy**

5

(I) : W= SO<sub>2</sub> ; R<sub>4</sub> = 4

On ajoute à -20°C,  
composé de l'EXEM

10 agite à 20°C penda

Le résidu est repri:  
sulfate de magnésii

A partir de l'isomè  
attendu solvate ave

15 A partir de l'isomè  
composé attendu si

**EXEMPLE 18**

20 **5-Ethoxy-1-[(4-N-*te*  
*tert*-butylcarboxyn**

(I) : R<sub>1</sub> = 5-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ; R

25  $Y_1 + Y_2 = \text{C}$

A une solution refr  
par addition de 5,2  
amine dans 15 ml  
acétate de *tert*-buty

30 On agite le mélange  
d'une solution aque  
sèche sur sulfate d  
isole le composé a  
silice en éluant ave

35 F = 206°C.

EXEMPLE 19

5-Chloro-1-[(4-N-ter-  
butylcarboxyméthylidène)]

5

(I) :  $R_1 = 5\text{-Cl}$  ;  $R_2 =$   
 $Y_1 + Y_2 = \text{---C}$

Préparé comme dans l'exemple 18

10 EXEMPLE 20

5-Ethoxy-1-[(4-N-ter-  
butylcarboxyméthylidène)]

15 (I) :  $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$  ;  $R_2 =$   
 $Y_1 + Y_2 = \text{---C}$

A une solution refroidie à 0°C, on ajoute 10 ml de dichlorométhane. On agite pendant 2 heures à 20°C. On

20 isole le composé attendu par extraction avec du chloroforme.

EXEMPLE 21

5-Chloro-1-[(4-N-ter-  
butylcarboxyméthylidène)]

25

(I) :  $R_1 = 5\text{-Cl}$  ;  $R_2 =$   
 $Y_1 + Y_2 = \text{---C}$

Préparé comme dans l'exemple 18

30 F = 199°C.

EXEMPLE 22

5-Ethoxy-1-[(4-N-ter-  
butylcarboxyméthylidène)]

35

(I) :  $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$  ;  $R_2$   
 $Y_1 = \text{-CH}_2\text{COO-}$

On hydrogène sou:  
 5 l'EXEMPLE 20 dar  
 platine. On sépare  
 réduite et isole le c  
 d'isomères) ; F = 19

# 10 EXEMPLE 23

**5-Ethoxy-1-[(4-N-te  
 morpholinocarbon**

15 (I) :  $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$  ;  $R_2$   
 $Y_1 + Y_2 = \text{=CH}$

A une suspension d  
 on ajoute à 5°C,  
 (diméthylamino)-phc  
 20 On agite le mélange  
 sous pression rédui  
 colonne de gel de s  
 99/1 (v/v) et recrista

# 25 EXEMPLE 24

**5-Ethoxy-1-[(4-N-te  
 (3-diméthylaminop**

30 (I) :  $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$  ;  $R_2$   
 $Y_1 = \text{—CH}_2\text{CC}$

Préparé comme dar  
 diméthylaminopropy

**EXEMPLE 25**

**5-Ethoxy-1-[(4-N-1  
morpholinocarbo**

5

(I) :  $R_1 = 5-OC_2H_5$  ; I

$Y_1 = -CH_2C$

On hydrogène sol  
l'EXEMPLE 23 dan

10 10%. On sépare le  
isole le composé at  
Le même compos  
morpholine dans le

15 **EXEMPLE 26**

**5-Chloro-1-[(4-N-te  
carboxamido-éthyl**

20 (I) :  $R_1 = 5-Cl$  ;  $R_2 =$   
 $Y_1 + Y_2 = =$

Préparé comme di  
la 3-aminopropane

25

**EXEMPLE 27**

**5-Chloro-1-[(4-N-te  
N',N'-diméthylamir**

30

(I) :  $R_1 = 5-Cl$  ;  $R_2 =$   
 $Y_1 + Y_2 = =CH-$

Préparé comme di  
la 4-diméthylaminoc

35



EXEMPLE 28

5-Chloro-1-[(4-N-ter  
N',N'-diméthylamin

5

(I) :  $R_1 = 5\text{-Cl}$  ;  $R_2 =$   
 $Y_1 = \text{-CH}_2\text{-CON}$

Préparé comme di

10 F = 273°C (1HCl, 2

EXEMPLE 29

5-Ethoxy-1-[4-(N-t  
15 (3-morpholinopro

(I) :  $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$  ; R

$Y_1 = \text{---}(\text{CH}_2)_3$

On ajoute 0,0374

20 - 40°C de 0,113 g (

la température rem

butylcarbamoyle)-2-i

furane. On agite

successivement, o

25 solution saturée d

évapore le solvant

chromatographie s

dichlorométhane/m

cristallisation dans

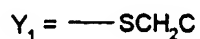
30 F = 184°C.

EXEMPLE 30

5-Ethoxy-1-[(4-(N-  
(2-morpholinoéthyl

5

(I) :  $R_1 = 5-OC_2H_5$  ;  $R_2$

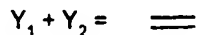


A - 40° C, on ajoute  
du Composé (I'3) d  
réactionnel à 0°C p  
butylcarbamoyle)ben.  
10 ml d'eau, extrait à l  
une colonne de gel  
99/1 (v/v), pour iso  
15 d'une solution d'aci  
concrète le résidu d  
forme de chlorhydrate  
= 160°C (HCl , H<sub>2</sub>O)

20 EXEMPLE 31

5-Chloro-1-[4-(N-te.  
(3-benzyloxypropy

25 (I) :  $R_1 = 5-Cl$  ;  $R_2 = H$



A -10°C, sous a  
(bistriméthylsilyl)ami  
bromure de (3-t  
30 tétrahydrofurane. On  
composé (IIA3) en :  
16 heures, ajoute à  
5 %, et extrait à l'acé  
les solvants, chrom

éluant avec un mélange  
produit attendu dans

### EXEMPLE 32

5

**5-Chloro-1-[4-(N-tert-butylcarbamoyl)-3-hydroxypropyl]cyclohexane**

(I) :  $R_1 = 5\text{-Cl}$  ;  $R_2 = \text{H}$

10

$Y_1 = \text{---}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$

On hydrogène, sous l'EXEMPLE 31 dans le charbon à 10 %. En chromatographie le mélange cyclohexane dans le pentane ; F

15

### EXEMPLE 33

20

**1-[4-(N-tert-butylcarbamoyl)-3-hydroxypropyl]cyclohexane**

(I) :  $R_1 = \text{H}$  ;  $R_2 = \text{H}$  ;

$Y_1 = \text{---}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$

25

On hydrogène sous l'EXEMPLE 31 dans le charbon à 10 %. En chromatographie le mélange cyclohexane dans le pentane ; F

30

EXEMPLE 34

1-[(4-N-*tert*-butyl  
morpholinopropyl)

5

(I) :  $R_1 = H$  ;  $R_2 = H$  ;



a) 1-[(4-N-*tert*-butyl  
tosyloxypropyl)cy

10

A  $-10^\circ\text{C}$ , on ajou  
l'EXEMPLE 33 dai  
5 ml d'eau et extra  
évapore sous pres

15

en éluant avec un  
produit attendu ; F

b) On ajoute à l  
diméthylformamide  
de sodium. Le mél  
on ajoute 5 ml  
chromatographie  
dichlorométhane/n  
diéthylique, filtre €

25

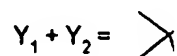
sous forme de chl

EXEMPLE 35

5-Chloro-1-[(4-N-*t*  
spiro-(5-dihydro-3

30

(I) :  $R_1 = 5\text{-Cl}$  ;  $R_2 =$



A - 40°C, on ajoute  
de (2-méthoxy-4-  
trétrahydrofurane, 6  
heures, ajoute 5 ml  
5 organique sur sulfate  
colonne de gel de :  
20/80 (v/v). On rec  
(v/v), filtre et sèche  
F = 268°C.

10

### EXEMPLE 36

5-Chloro-1-[4-(N-  
hydroxy-4-(2-N-(2-  
15 one

(I) :  $R_1 = 5\text{-Cl}$  ;  $R_2 = \text{H}$

$Y_1 = (\text{CH}_2)_2\text{CONH}$

A - 40°C, on ajoute  
20 du Composé (I'5) c  
On laisse remonter  
- 60°C, 0,04 g de ch  
dans 1,5 ml de tréti  
d'éthyle, sèche la  
25 chromatographie si  
dichlorométhane/m  
mélange cyclohexa  
réduite. On isole air

### EXEMPLE 37

5-Chloro-1-[4-(N-*tert*-butyl-2-*tert*-butoxycarbonyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyridin-5-yl)-1H-pyridin-2-yl]-1H-pyridin-4-ol  
 5 (Isomère le moins pur)

(I) :  $R_1 = 5\text{-Cl}$  ;  $R_2 = \text{H}$   
 $Y_1 = \text{-(CH}_2\text{)}_2\text{NHC(=O)-}$

A - 40°C, on ajoute  
 10 0,08 g de chlorure  
 g de *tert*-butylate d'ammonium  
 5 ml d'eau et extrahe avec  
 les solvants. On isole le produit sur  
 gel de silice en éluant avec  
 15 F = 102°C.

### EXEMPLE 38

5-Chloro-1-[4-(N-*tert*-butyl-2-*tert*-butoxycarbonyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyridin-5-yl)-1H-pyridin-2-yl]-1H-pyridin-4-ol  
 20 (Isomère le plus pur)

(I) :  $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$  ;  $R_2 = \text{H}$   
 $Y_1 = \text{-(CH}_2\text{)}_2\text{NHC(=O)-}$

25 Préparé de la même manière que l'exemple 37  
 F = 107°C (1 cycle)

**EXEMPLE 39**

**5-Chloro-3-spiro-[4  
benzènesulfonyl]ir**

5

(I) :  $R_1 = 5\text{-Cl}$  ;  $R_2 = \text{H}$

$Y_1 = \text{-(CH}_2\text{)}_2\text{NH}$

A 0,025 g du com  
ajoute à 0°C sol  
10 d'hydrogène dans  
heures, on évapore  
diéthylique. On obt  
pression réduite pe

**EXEMPLE 40**

15 **5-Chloro-3-spiro-[4  
butylcarbamoyl]be**

(I) :  $R_1 = 5\text{-Cl}$  ;  $R_2 = \text{H}$

$Y_1 = \text{-(CH}_2\text{)}_2\text{NH}$

Préparé à partir du  
20 que dans l'EXEMPL

**EXEMPLE 41**

25 **5-Chloro-3-spiro-[4  
1-[(4-N-tert-butylca**

(I) :  $R_1 = 5\text{-Cl}$  ;  $R_2 = \text{H}$

$Y_1 = \text{-(CH}_2\text{)}_2\text{NHC}$

A 0,029 g du comp  
 0°C, 0,007 g d'acide  
 yl-oxy-tris-(diméthyla  
 20°C pendant 3 heu  
 5 avec 2 ml de NaHC  
 organique sur sulfat  
 sur une colonne de  
 dans du pentane et  
 attendu ; F = 128°C.

10

#### EXEMPLE 42

**5-Chloro-1-[(2-méth  
 tert-butoxycarbony**

15

(I) : R<sub>1</sub> = 5-Cl ; R<sub>2</sub> = H

Y<sub>1</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHCOO

A une solution de C  
 butylcarbamoyle-2-mé  
 20 ajoute à - 50°C, 0,0  
 d'eau, extrait à l'acé  
 sous pression réduit  
 chromatographie si  
 dichlorométhane ; F

25

#### EXEMPLE 43

**5-Chloro-3-spiro-(4-  
 diméthoxy)benzène**

30

(I) : R<sub>1</sub> = 5-Cl ; R<sub>2</sub> = H ;

Y<sub>1</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHCOO



Préparé selon le r  
chlorure de (2,4-dir

1H RMN: 7,9 (m, 1H  
3,8 (s, 3H) ; 3,5 (s, 6,3H) ; 1,3 (s, 2,

#### EXEMPLE 44

10 5-Chloro-3-spiro-(  
benzènesulfonyl] i

(I) : R<sub>1</sub> = 5-Cl ; R<sub>2</sub> = H

Y<sub>1</sub> = (CH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>

15 Préparé à partir du  
que dans l'EXEMPI

## 5 1. Composés de fc

**dans laquelle :**

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent  
 10 halogène ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylthio ; un  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylthio ; un  
 cycloalkylthio ; un  
 cycloalkyle est en C  
 - R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> indépe  
 15 groupe phényle et  
 halogène ; un (C<sub>1</sub>-C  
 phényle ou un benz  
 un hydroxyle ; un {  
 -CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ; un gr  
 20 différent de l'hydrog  
 - R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représen  
 un (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)alcényle ;  
 thiocarbonyle ; un (C  
 un benzoyle ; un th  
 25 ; un phénoxygart  
 thiocarbamoyle noi  
 constituant avec l'i  
 choisi parmi les gro  
 ou bien R<sub>5</sub> constitu  
 30 adjacent du phé

- tétrahydroquinoline  
benzyle ; un (C<sub>1</sub>-  
alkylcarbonyle ; un  
un phénoxycarbo
- 5 thiocarbamoyle no  
- R<sub>7</sub> représente un  
(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle  
alkylcarbonyle ; un  
- R<sub>8</sub> représente un
- 10 - R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> représe  
un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)polyflu  
éventuellement su  
phényle ; un thiény  
auquel ils sont liés
- 15 pipéridine ou pipér  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle(s) ; o  
- W représente un  
- Cy constitue, a  
aromatique en C<sub>5</sub>-
- 20 par un ou plusieurs  
une ou plusieurs fo  
- Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> substituée  
- Y<sub>1</sub> représente soi  
(i) - ur
- 25 - ur  
(ii) - ur  
un atome d'hydro  
porteur de R<sub>16</sub> pou  
Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup> ou CH<sub>3</sub>S
- 30 - ur  
défini  
(iii) - un  
- un
- (iv) - un
- 35 - un  
- un

T et Z étant définis

- Y<sub>2</sub> représente un :

Y<sub>1</sub> une double liaison

et Z ne représentant

5 - T représente

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylène

plusieurs fois sur l

représente une liaison

- Z représente un h

10 alkyle (A<sup>-</sup>), (A<sup>+</sup>) étant

un groupe -COOR<sub>1</sub>

un benzyloxycarbonyl

• lorsque Y<sub>1</sub> est

(ii) , (iii) et (iv) :

15 directe, alors Z

N(O)R<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ; -

carbonylamino ou

• ou bien lorsque

- R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représente

20 un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoy

(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylènenecycl

C<sub>3</sub>)alkylènenphényle

polysubstitués par l

ou bien R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> :

25 liés un hétérocycle

pipérazine, pipé

hexahydroazépine

thiomorpholine-1,1-

une pyrrolidone ou

30 - R<sub>13</sub> représente un :

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio ; un

hydroxyalkyloxy ; u

indépendamment l'h

un benzyloxycarbonyl

35 carbonyle ; un benz

imidazole ; un thiér

ainsi que leurs sels

## 2. Composés de fo

dans laquelle :

- 5 - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représen  
halogène ; un (C<sub>1</sub>-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkylthio ; un  
cycloalkylthio ; un  
cycloalkyle est en C
- 10 - R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> indépenc  
phényle et représen  
(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle ; un (l  
benzyle ; un cyano ;  
groupe OR<sub>7</sub> ; un grc
- 15 -CSNR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, l'un au r  
- R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représen  
un (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)alcényle  
(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)thiocarbonyl  
thiocarbonyle ; un
- 20 alkyloxycarbonyle ;  
ou un thiocarbamo  
constituent avec l'  
choisi parmi les gro  
ou bien R<sub>5</sub> constitu
- 25 adjacent du phé  
tétrahydroquinoline  
benzyle ; un (C<sub>1</sub>-(  
alkylcarbonyle ; un

- un phénoxy-carbor  
thiocarbamoyl non
- R<sub>7</sub> représente un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle
- 5 alkylcarbonyl ; un l
- R<sub>8</sub> représente un t
  - R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> représentent (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)polyfluoroalkyl substitué par un group
- 10 un furyl ; ou bien f
- groupe hétérocyclique non substitués ou substitués
- W représente un g
  - Cy constitue, avec
- 15 aromatique en C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> par un ou plusieurs ou plusieurs fois le r
- Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> substituent
  - Y<sub>1</sub> représente soit
- 20 (i) - un q
- un q
- (ii) - un
- un atome d'hydrogène porteur de R<sub>16</sub> pouvant
- 25 tel que défini dans Z
- un
- défini ci-dessus.
- (iii) - un g
- un g
- 30
- T et Z étant définis t
- Y<sub>2</sub> représente un a
  - une double liaison ;
  - T représente u
- 35 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylène plusieurs fois sur le représente une liaison

- Z représente un gr
- de préférence Cl<sup>-</sup>,
- groupe -NR<sub>11</sub>COR
- carbonylamino ; un (
- 5 défini dans les cas (
- liaison directe, alors
- NR<sub>11</sub>COR<sub>12</sub> ; un (C<sub>1</sub>
- R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représen
- un (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxy
- 10 alkylèncycloalkyle
- alkylènéphényle, li
- polysubstitués par F
- ou bien R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> c
- liés un hétérocycle
- 15 pipérazine, pipéi
- hexahydroazépine
- thiomorpholine-1,1-c
- une pyrrolidone ou t
- R<sub>13</sub> représente un g
- 20 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio ; un (
- hydroxyalkyloxy ; ur
- indépendamment l'h
- un benzyloxycarbon
- carbonyle ; un benz
- 25 imidazolyle ; un thién
- ainsi que leurs sels,

### 3. Composés de for

dans lesquels le su  
 $R_2$  représente l'hyc  
définis pour (I) ains

5 4. Composés selon  
 $Y_1$  et  $Y_2$  substituer  
représente  $SO_2$  ;  
hydrates ou solvate

10 5. Composés selon  
 $Y_1$  et  $Y_2$  substituer  
chlore ; W représen  
sels, hydrates ou si

15 6. Procédé de prép  
revendications 1 à  
1) on fait réagir un

20

dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  
formule :

25

dans lequel W,  $R_3$   
d'halogène, en pré  
températures comp



2) ou bien on peut  
(IIA) pour obtenir d  
(II'A) susceptibles d'

5 7. Composition pharmaceutique selon la formule (I) selon le

10 8. Composition pharmaceutique selon la formule (I) selon le

15 9. Composition pharmaceutique de formule (IA) selon le

20 10. Composition pharmaceutique selon la revendication pharmaceutique

11. Composition pharmaceutique selon la revendication pharmaceutique

25 12. Composition pharmaceutique contenant également

30 13. Composition pharmaceutique l'autre principe actif

14. Composition pharmaceutique l'antagoniste spécifique

# INTERN.

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 C07D209/96	
According to International Patent Classification	
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification) IPC 6 C07D A61K	
Documentation searched other than minimum	
Electronic data base consulted during the search	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>	
Category *	Citation of document, with abstract
X	EP 0 636 608 cited in the see page 20,
X	EP 0 636 609 cited in the see page 18,
P, X	WO 97 15556 (FR); GARCIA GAL) 1 May 1 see page 20, 24, 25
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the annex	
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the filing date "L" document which may throw doubts on the novelty which is cited to establish the public prior art citation or other special reason (as defined in the Rules) "O" document referring to an oral disclosure other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search	
18 March 1998	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	

# INTER

Patent document  
cited in search report

EP 0636608 A

-----  
EP 0636609 A

-----  
WO 9715556 A  
-----

# RAPPORT DE REC

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA  
CIB 6 C07D209/96

Selon la classification internationale des

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RI

Documentation minimale consultée (syst  
CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la d

Base de données électronique consultée  
utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMM

Catégorie *	Identification des documen
-------------	----------------------------

X	EP 0 636 608 cité dans la voir page 20
---	--

X	EP 0 636 609 cité dans la voir page 18
---	--

P, X	WO 97 15556 (FR); GARCIA GAL) 1 mai 1 voir page 20 exemples 24,
------	---

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin

\* Catégories spéciales de documents cit

"A" document définissant l'état général c  
considéré comme particulièrement

"E" document antérieur, mais publié à la  
ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur  
priorité ou cité pour déterminer la d  
autre citation ou pour une raison sp

"O" document se référant à une divulgat  
une exposition ou tous autres moye

"P" document publié avant la date de dé  
postérieurement à la date de prior

Date à laquelle la recherche internationale

18 mars 1998

Nom et adresse postale de l'administrat  
Office Européen des Bre  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040.  
Fax: (+31-70) 340-3016

# RAPPORT DE RECH

Renseignements relatifs aux m

Document brevet cité  
au rapport de recherche

EP 0636608 A

-----  
EP 0636609 A

-----  
WO 9715556 A  
-----